

10/562/26

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005 年 1 月 6 日 (06.01.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/000356 A1

(51) 国際特許分類⁷: A61K 45/06, 31/277,
31/195, A61P 13/00, 13/02, 13/10, 43/00

[JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井三丁目
1 番 1 号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/009362

(74) 代理人: 大家 邦久 (OHIE, Kunihisa); 〒103-0013 東京
都中央区 日本橋人形町 2 丁目 1 4 番 6 号 セルバ人
形町 6 階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2004 年 6 月 25 日 (25.06.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2003-185168 2003 年 6 月 27 日 (27.06.2003) JP

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可
能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロシア (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野
薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO.,
LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府 大阪市 中央区道修
町 2 丁目 1 番 5 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 丸山 隆
幸 (MARUYAMA, Takayuki) [JP/JP]; 〒618-8585
大阪府 三島郡 島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小
野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 小林 伯好
(KOBAYASHI, Michiyoshi) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府
三島郡 島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株
式会社内 Osaka (JP). 野中 重幸 (NONAKA, Shigeyuki)
[JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井三丁目
1 番 1 号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 岡田
啓希 (OKADA, Hiroki) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三
島郡 島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式
会社内 Osaka (JP). 古根村 崇 (KONEMURA, Takashi)

添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受
領の際には再公開される。

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: REMEDY FOR URINARY TRACT DISEASES

(54) 発明の名称: 尿路疾患治療剤

(57) Abstract: A preventive and/or a remedy for urinary tract diseases with symptoms such as urgency of urination, bladder pain, frequent urination or urine incontinence which comprises a combination of compound having antagonism to EP₁ with another compound having antagonism to EP₃ each selected from among prostaglandin E₂ receptors. The combination of an EP₁ antagonist with an EP₃ antagonist is useful in preventing and/or treating urinary tract diseases with symptoms such as urgency of urination, bladder pain, frequent urination or urine incontinence, because of showing effect of improving urine retaining ability, improving bladder compliance, relieving hypertonic detrusor muscle and normalizing bladder perception.

(57) 要約: プロスタグランジン E₂ 受容体のうち、EP₁ に対して拮抗作用を有する化合物、および EP₃ に対して拮抗作用を有する化合物を組み合わせる尿意切迫感、膀胱痛、頻尿または尿失禁等の症状を呈する尿路疾患の予防および/または治療剤。EP₁ アンタゴニストおよび EP₃ アンタゴニストの組み合わせは、蓄尿能の改善作用、膀胱コンプライアンスの改善作用、排尿筋の過緊張の改善作用、膀胱知覚の正常化作用を有し、尿意切迫感、膀胱痛、頻尿または尿失禁等の症状を呈する尿路疾患の予防および/または治療に有効である。

WO 2005/000356 A1

明 細 書

尿路疾患治療剤

5 技術分野

本発明は尿路疾患の治療剤に関する。さらに詳しく言えば、EP₁アンタゴニストおよびEP₃アンタゴニストを組み合わせる尿路疾患の予防および／または治療剤に関する。

10 背景技術

尿路疾患とは尿が排泄される経路のどこかに障害のある状態であり、大きくは蓄尿障害と排出障害に分けられる。排出障害の代表症状として排尿困難、残尿感、尿閉が挙げられる。蓄尿障害の代表的症状として尿意切迫感、膀胱痛、頻尿、夜間頻尿および尿失禁が挙げられる。蓄尿障害の症状の原因としては膀胱蓄尿量の減少、膀胱コンプライアンスの低下、排尿筋の過緊張、不随意性収縮、膀胱知覚過敏、尿道括約筋機構の減弱が挙げられる。蓄尿障害を引き起こす疾患としては神経因性膀胱、神経性頻尿、膀胱炎、尿道炎、前立腺炎、前立腺肥大、膀胱腫瘍または前立腺がん等がある。また、尿失禁には切迫性尿失禁、腹圧性尿失禁、溢流性尿失禁、心因性尿失禁あるいは複合型尿失禁等がある。

現在、頻尿または尿失禁の治療には、抗コリン薬を主とした排尿筋の収縮を減弱させる薬物が用いられる。しかしながら、抗コリン薬は排尿に必要な排尿筋の収縮をも抑制してしまうため、残尿量の増加が問題となっている。また、副作用として口渇がある。

25 プロスタグランジン (PG) E₂は、アラキドン酸カスケードの中の代謝産物として知られており、細胞保護作用、子宮収縮、発痛作用、消化管の蠕動

運動促進、覚醒作用、胃酸分泌抑制作用、血圧降下作用、利尿作用等の多彩な生理的、薬理的機能を有していることが知られている。

近年の研究によれば、PGE₂受容体には、それぞれ生理的あるいは薬理的に異なった役割を担うサブタイプが存在することが分かってきた。現時点で
5 知られているサブタイプは、大別して4種類あり、それぞれ、EP₁、EP₂、EP₃、EP₄と呼ばれている (Negishi M. et al, J. Lipid Mediators Cell Signaling 12, 379-391 (1995))。

これらのサブタイプのうち、EP₁受容体は、発痛、発熱、利尿に関与していることが知られている。EP₃受容体は、末梢神経の情報伝達、中枢における発熱反応の制御、脳内ニューロンに発現して記憶の形成、血管の新生、腎
10 尿細管に発現し原尿の再吸収、子宮収縮作用、ACTH産生、血小板凝集に関与していることが知られている。

しかし、現在のところEP₁受容体に対して拮抗作用を有する化合物、およびEP₃受容体に対して拮抗作用を有する化合物が用いられる具体的な疾患
15 は確立されていないし、疾患治療に対しそれらを組み合わせて用いること、またそれらを組み合わせて用いる具体的な疾患も確立されていない。

EP₁受容体に対して拮抗作用を有する化合物として、例えば、WO98/27053号明細書に記載された化合物、EP878465号明細書に記載された化合物、またはWO02/72564号明細書に記載された化合物が知られている。また、
20 WO03/43655号明細書には頻尿の治療剤に関して、WO01/19819号明細書には尿失禁の治療剤に関して開示されている。

EP₃受容体に対して拮抗作用を有する化合物として、例えば、WO02/16311号明細書に記載された化合物、およびWO02/20462号明細書に記載された化合物が知られ、WO03/16254号明細書に記載された化合物がEP₃および/またはEP₄受容体に対して拮抗作用を有することが知られている。また、
25 WO01/62708号明細書にはEP₄受容体に対して拮抗作用を有する化合物が記

載されている。

EP₃受容体に対して拮抗作用を有する化合物として、例えば、WO02/16311号明細書に記載された化合物、WO02/20462号明細書に記載された化合物、またはWO03/16254号明細書に記載された化合物が、EP₃および／またはEP₄受容体に対して拮抗作用を有する化合物として知られている。また、WO01/62708号明細書に記載された化合物は、EP₄受容体に対して拮抗作用を有する旨の記載がされている。

発明の開示

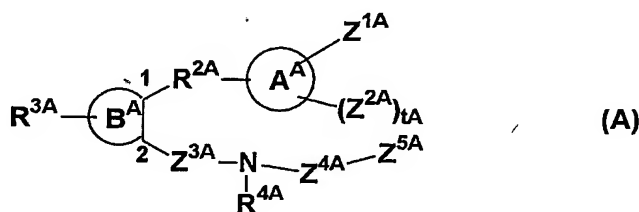
10 尿路疾患の原因は多様であり治療が一樣でなく、現在用いられている薬剤は十分に満足できるものではなかったり、副作用等の問題があった。

本発明者らは、効果が強くかつ副作用のない新規な尿路疾患治療剤を見出すべく鋭意検討を重ねた結果、意外にもEP₁アゴニストおよびEP₃アゴニストを組み合わせることで、目的を達成することを見出し本発明を完成した。

本発明は

1. EP₁アンタゴニストおよびEP₃アンタゴニストを組み合わせることで、尿路疾患の予防および／または治療剤、
2. 尿路疾患が下部尿路障害である前記1に記載の尿路疾患の予防および／または治療剤、
3. 尿路疾患が蓄尿障害である前記1に記載の尿路疾患の予防および／または治療剤、
4. 蓄尿障害が過活動膀胱である前記3に記載の尿路疾患の予防および／または治療剤、
5. 過活動膀胱が尿意切迫感、膀胱痛、または尿失禁である前記4に記載の尿路疾患の予防および／または治療剤、

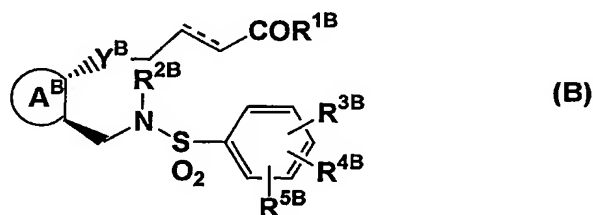
6. 過活動膀胱が頻尿である前記4に記載の尿路疾患の予防および／または治療剤、
7. 尿失禁が切迫性尿失禁、腹圧性尿失禁、溢流性尿失禁、心因性尿失禁または複合型尿失禁である前記5に記載の尿路疾患の予防および／または治療剤、
8. 蓄尿能改善剤である前記1に記載の尿路疾患の予防および／または治療剤、
9. 膀胱コンプライアンス改善剤である前記1に記載の尿路疾患の予防および／または治療剤、
10. 10. 排尿筋過緊張改善剤である前記1に記載の尿路疾患の予防および／または治療剤、
11. EP_1 アンタゴニストが、一般式(A)



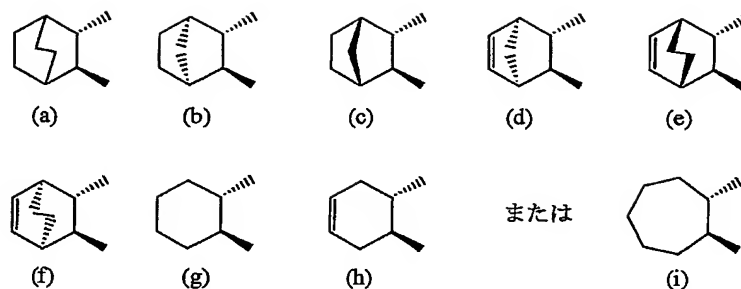
- (式中、 A^A および B^A は、それぞれ独立して、C5～15の炭素環、
- 15 または1個または2個の酸素、硫黄または窒素原子を有する5～7員の複素環を表わし、
- Z^{1A} は $-COR^{1A}$ 、 $-C1\sim4$ アルキレン $-COR^{1A}$ 、 $-CH=CH-COR^{1A}$ 、 $-C\equiv C-COR^{1A}$ 、 $-O-C1\sim3$ アルキレン $-COR^{1A}$ (各式中、 R^{1A} は、水酸基、 $C1\sim4$ アルコキシまたは式 $NR^{6A}R^{7A}$ (式中、 R^{6A} および R^{7A} は独立して水素原子または $C1\sim4$ アルキルを表わす。)) で示される基を表わす。) で示される基、または $-C1\sim5$ アルキレン $-OH$ を表わし、
- 20



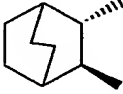
Z^{2A} は水素原子、C 1～4アルキル、C 1～4アルコキシ、ニトロ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、水酸基または式 $CO R^{1A}$ （式中、 R^{1A} は、前記と同じ意味を表わす。）で示される基を表わし、 Z^{3A} は単結合またはC 1～4アルキレンを表わし、 Z^{4A} は SO_2 またはCOを表わし、 Z^{5A} は (1)C 1～8アルキル、C 2～8アルケニル、C 2～8アルキニル、
 (2)フェニル、C 3～7シクロアルキル、1個または2個の酸素、硫黄または窒素原子を有する5～7員の複素環、(3)フェニルまたはC 3～7シクロアルキルで置換されたC 1～4アルキル、C 2～4アルケニルまたはC 2～4アルキニル（上記(2)および(3)中のフェニル、C 3～7シクロアルキル、1個または2個の酸素、硫黄または窒素原子を有する5～7員の複素環は1～5個の R^{5A} 基（複数の R^{5A} は独立して水素原子、C 1～6アルキル、C 1～6アルコキシ、C 1～6アルキルチオ、ニトロ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたは水酸基を表わす。）で置換されてもよい。）を表わし、 R^{2A} は $CONR^{8A}$ 、 $NR^{8A}CO$ 、 $CONR^{8A}-C 1\sim 4$ アルキレン、
 C 1～4アルキレン- $CONR^{8A}$ 、 $NR^{8A}CO-C 1\sim 4$ アルキレン、C 1～4アルキレン- $NR^{8A}CO$ 、C 1～3アルキレン- $CONR^{8A}-C 1\sim 3$ アルキレン、C 1～3アルキレン- $NR^{8A}CO-C 1\sim 3$ アルキレン（各式中、 R^{8A} は、水素原子またはC 1～4アルキルを表わす。）、O、S、 NZ^{6A} （式中、 Z^{6A} は、水素原子またはC 1～4アルキルを表わす。）、 $Z^{7A}-C 1\sim 4$ アルキレン、C 1～4アルキレン- Z^{7A} 、C 1～3アルキレン- $Z^{7A}-C 1\sim 3$ アルキレン（式中、 Z^{7A} は、O、Sまたは NZ^{6A} （式中 Z^{6A} は前記と同じ意味を表わす。）を表わす。）で示される基、CO、CO-C 1～4アルキレン、C 1～4アルキレン-CO、C 1～3アルキレン-CO-C 1～3アルキレン、C 2～4アルキレン、C 2～4アルケニレン、またはC 2～4アルキニレンを表わし、
 R^{3A} は水素原子、C 1～6アルキル、C 1～6アルコキシ、C 1～6アルキ


- ルチオ、ニトロ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、
 水酸基またはヒドロキシメチルを表わし、 R^{4A} は(1)水素原子、(2)C 1～8アル
 キル、C 2～8アルケニル、C 2～8アルキニル、(3)1個または2個のC
 OOZ^{8A} 、 $CONZ^{9A}Z^{10A}$ 、 OZ^{8A} 基（各基中、 Z^{8A} 、 Z^{9A} 、 Z^{10A} は独
 5 立して、水素原子またはC 1～4アルキルを表わす。））、C 1～4アルコキ
 シーC 1～4アルコキシからなる群から選ばれる基によって置換されたC 1
 ～6アルキル、(4)C 3～7シクロアルキル、(5)フェニルまたはC 3～7シク
 ロアルキルで置換されたC 1～4アルキル、C 2～4アルケニルまたはC 2
 ～4アルキニル(上記(4)および(5)中のフェニル、C 3～7シクロアルキルは、
 10 1～5個の R^{5A} 基(R^{5A} は前記と同じ意味を表わす。)で置換されてもよい。)を
 表わし、 n^A および t^A はそれぞれ独立して、1～4の整数を表わす。ただ
 し、(1) R^{2A} および Z^{3A} はそれぞれ (B^A) の1位および2位しか結合せず、(2)
 (A^A) がベンゼン環を表わし、かつ $(Z^{2A})_{t_A}$ がCOR^{1A}を表わさない時、
 Z^{1A} はベンゼン環の3または4位しか結合しないものとする。)で示される
 15 化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグ、
 一般式 (B)

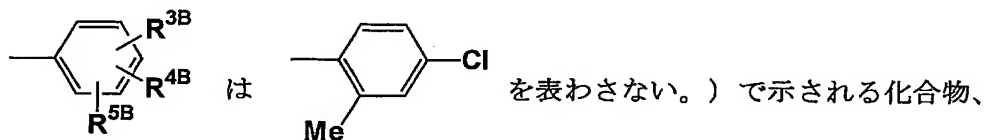


(式中、 (A^B) は、式

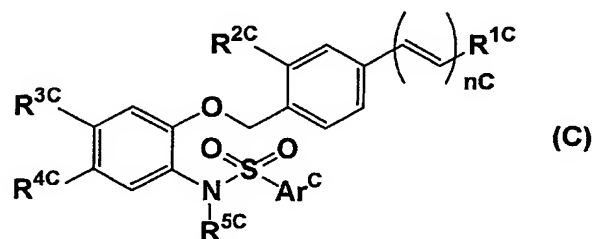


- で示される基を表わし、 R^{1B} は水酸基、C 1～4のアルコキシ基または一般式 $NR^{6B}R^{7B}$ （式中、 R^{6B} および R^{7B} は各々独立して、水素原子またはC 1～4のアルキル基を表わす。）で示される基を表わし、 R^{2B} は水素原子またはC 1～4のアルキル基を表わし、 R^{3B} および R^{4B} はC 1～4のアルキル基、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基を表わし、 R^{5B} は水素原子、C 1～4のアルキル基、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基を表わし、 Y^B はシス-ビニレンまたはトランス-ビニレンを表わし、記号  は、単結合または二重結合を表わす。ただし、 が式  を表わし、 R^{1B}

- 10 が水酸基またはC 1～4アルコキシ基を表わし、 R^{2B} が水素原子を表わし、 Y^B がシス-ビニレンを表わし、記号  が単結合を表わすとき、



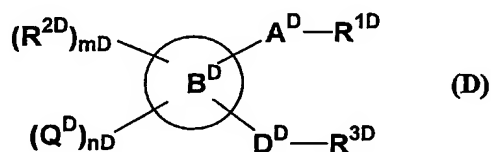
それらの塩、それらの溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグ、および一般式 (C)



(式中、 R^{1c} は COOH 、5-テトラゾリル、5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリル、 CH_2OH または5-オキソ-1, 2, 4-チアジアゾリルを表わし、 R^{2c} は水素、メチル、メトキシまたはクロロを表わし、 R^{3c} および R^{4c} は、(1)メチルおよびメチル、(2)メチルおよびクロロ、(3)クロロおよびメチル、(4)トリフルオロメチルおよび水素の組み合わせを表わすか、または
5 R^{3c} および R^{4c} が結合している炭素原子と一緒にあって、(5)シクロペンテン、(6)シクロヘキセンまたは(7)ベンゼン環を構成し、 R^{5c} はイソプロピル、イソブチル、2-メチル-2-プロペニル、シクロプロピルメチル、メチル、エチル、プロピル、2-プロペニルまたは2-ヒドロキシ-2-メチルプロピ
10 ルを表わし、 Ar^c はメチル基が置換していてもよいチアゾリル、ピリジルまたは5-メチル-2-フリルを表わし、 n^c は0または1を表わすが、 R^{1c} が5-テトラゾリル、5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリルまたは5-オキソ-1, 2, 4-チアジアゾリルである場合は、0を表わす。)で示された化合物、そのアルキルエステル、それらの塩、もしくはそれらのプロド
15 ラッグからなる群から選択される化合物である前記1に記載の尿路疾患の予防および/または治療剤、

1 2. 化合物が、4-[6-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]インダン-5-イルオキシメチル]安息香酸、3-メチル-4-[6-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チ
20 アゾリルスルフォニル)アミノ]インダン-5-イルオキシメチル]桂皮酸である前記11に記載の尿路疾患の予防および/または治療剤、

1 3. E.P._3 アンタゴニストが、一般式 (D)



(式中、 $\text{R}^{1\text{D}}$ は $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOR}^{4\text{D}}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CONR}^{5\text{D}}\text{SO}_2$

- R^{6D} 、 $-\text{CONR}^{7D}R^{8D}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{5D}\text{SO}_2R^{6D}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{9D}\text{COR}^{10D}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{9D}\text{CONR}^{5D}\text{SO}_2R^{6D}$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NR}^{9D}\text{COR}^{10D}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCONR}^{5D}\text{SO}_2R^{6D}$ 、テトラゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-チオン、1, 2, 4-チアジアゾール-5-オン、1, 3-チアゾリジン-2, 4-ジオン、または1, 2, 3, 5-オキサチアジアゾール-2-オンを表わし、
 R^{4D} はC 1～6アルキルまたは-(C 1～4アルキレン)- R^{11D} を表わし、
 R^{11D} は水酸基、C 1～4アルコキシ、 $-\text{COOH}$ 、C 1～4アルコキシカルボニル、または $-\text{CONR}^{7D}R^{8D}$ を表わし、
 5 R^{5D} は水素原子またはC 1～6アルキルを表わし、
 R^{6D} は、(i)C 1～6アルキル、
 (ii)1～5個の R^{12D} 基で置換されているかあるいは無置換のC 3～15の単環、二環あるいは三環の炭素環、または3～15員の単環、二環あるいは三環の複素環、
 15 (iii)1～5個の R^{12D} 基で置換されているかあるいは無置換のC 3～15の単環、二環あるいは三環の炭素環、または3～15員の単環、二環あるいは三環の複素環によって置換されているC 1～6アルキル、C 2～6アルケニルまたはC 2～6アルキニルを表わし、
 R^{7D} および R^{8D} はそれぞれ独立して、(i)水素原子、
 20 (ii)C 1～6アルキル、
 (iii)水酸基、
 (iv) $-\text{COR}^{17D}$ 、
 (v)1～5個の R^{12D} 基で置換されているかあるいは無置換のC 3～15の単環、二環あるいは三環の炭素環、または3～15員の単環、二環あるいは三環の複素環、または
 25 (vi)1～5個の R^{12D} 基で置換されているかあるいは無置換のC 3～15の単

環、二環あるいは三環の炭素環、または3～15員の単環、二環あるいは三環の複素環によって置換されているC1～4アルキルを表わし、

R^{9D}は水素原子またはC1～6アルキルを表わし、

R^{10D}は、(i)水素原子、

5 (ii)C1～6アルキル、

(iii)1～5個のR^{12D}基で置換されているかあるいは無置換のC3～15の単環、二環あるいは三環の炭素環、または3～15員の単環、二環あるいは三環の複素環、または

(iv)1～5個のR^{12D}基で置換されているかあるいは無置換のC3～15の単環、二環あるいは三環の炭素環、または3～15員の単環、二環あるいは三環の複素環によって置換されているC1～6アルキル、C2～6アルケニルまたはC2～6アルキニルを表わし、

R^{12D}は、(a)C1～6アルキル、(b)C1～6アルコキシ、(c)C1～6アルキルチオ、(d)ハロゲン原子、(e)CF₃、(f)シアノ、(g)ニトロ、(h)水酸基、(i)COOR^{13D}、(j)NH₂COR^{13D}、(k)SO₂R^{14D}、(l)NR^{15D}R^{16D}、
15 (m)C1～4アルキルあるいはオキソで置換されているかあるいは無置換のC3～7の単環炭素環、(n)C1～4アルキルあるいはオキソで置換されているかあるいは無置換の3～7員の単環複素環、または(o)水酸基、COOR^{13D}、NH₂COR^{13D}、SO₂R^{14D}、あるいはNR^{15D}R^{16D}によって置
20 換されているC1～4アルキルを表わし、

R^{13D}は水素原子、C1～4アルキル、フェニル、フェニル(C1～4)アルキルを表わし、

R^{14D}はC1～4アルキルを表わし、

R^{15D}およびR^{16D}はそれぞれ独立して、水素原子、C1～4アルキル、フェニル、フェニル(C1～4)アルキルを表わし、
25

R^{17D}はC1～4アルキルまたはフェニルを表わし、

- A^D は、(i)単結合、
(ii)C 1～6 アルキレン、
(iii)C 2～6 アルケニレン、
(iv)C 2～6 アルキニレン、
5 (v)–O– (C 1～3 アルキレン) 、
(vi)–S– (C 1～3 アルキレン) 、
(vii)–NR^{20D}– (C 1～3 アルキレン) 、
(viii)–CONR^{21D}– (C 1～3 アルキレン) 、
(ix)– (C 1～3 アルキレン) –O– (C 1～3 アルキレン) 、
10 (x)– (C 1～3 アルキレン) –S– (C 1～3 アルキレン) 、
(xi)– (C 1～3 アルキレン) –NR^{20D}– (C 1～3 アルキレン) 、
(xii)– (C 1～3 アルキレン) –CONR^{21D}– (C 1～3 アルキレン) 、
(xiii)–Cyc 1^D、
(xiv)– (C 1～4 アルキレン) –Cyc 1^D、または
15 (xv)–Cyc 1^D– (C 1～4 アルキレン) を表わし、
 A^D 中のアルキレン、アルケニレン、アルキニレンは以下(a)～(i)の置換基から
選ばれる基 1～6 個によって置換されていてもよく：
(a)C 1～6 アルキル、(b)C 1～6 アルコキシ、(c)ハロゲン原子、(d)CHF₂、
(e)CF₃、(f)OCHF₂、(g)OCF₃、(h)水酸基、(i)ヒドロキシ (C 1～4)
20 アルキル、
R^{20D}は水素原子、C 1～4 アルキル、–SO₂ (C 1～4) アルキル、また
はC 2～5 アシルを表わし、
R^{21D}は水素原子またはC 1～4 アルキルを表わし、
Cyc 1^DはC 1～6 アルキル、C 1～6 アルコキシ、C 1～6 アルキルチオ、
25 C 2～6 アルケニル、C 2～6 アルキニル、ハロゲン原子、CHF₂、CF₃、
ニトロおよびシアノから選ばれる基 1～4 個によって置換されているか、あ

- るいは無置換のC 3～7の単環炭素環、または3～7員の単環複素環を表わし、
- B^D環はC 3～12の単環あるいは二環の炭素環、または3～12員の単環あるいは二環の複素環を表わし、
- 5 R^{2D}はC 1～6アルキル、C 1～6アルコキシ、C 1～6アルキルチオ、C 2～6アルケニル、C 2～6アルキニル、ハロゲン原子、CHF₂、CF₃、ニトロ、シアノ、フェニルまたはオキソを表わし、
- m^Dは0、1または2を表わし、
- D—R^{3D}が—A^D—R^{1D}に対してB^D環にオルト位で結合する場合は、n^D
- 10 は1または2を表わし、
- D—R^{3D}が—A^D—R^{1D}に対してB^D環にオルト位以外の位置で結合する場合は、n^Dは0、1または2を表わし、
- Q^Dは(1) (i)—(C 1～4アルキレン、C 2～4アルケニレンまたはC 2～4アルキニレン)—C_yc 2^D、
- 15 (ii)—(C 1～4アルキレン)—Z^D—C_yc 3^D、
- (iii)—NR^{24D}R^{25D}、—S(O)_pR^{26D}、シアノ、—NR^{23D}COR^{27D}、—NR^{23D}SO₂R^{28D}、および—NR^{23D}CONR^{24D}R^{25D}から選ばれる基によって置換されているC 1～4アルキル、
- (iv)C 1～4アルコキシ(C 1～4)アルコキシ、—NR^{23D}COR^{27D}、—C
- 20 OR^{28D}、—OSO₂R^{28D}、—NR^{23D}SO₂R^{28D}、および—NR^{23D}CONR^{24D}R^{25D}から選ばれる基、
- (v)1～5個のR^{30D}で置換されており、かつそのうち1個のR^{30D}は必ず環の1位以外の位置に置換しているC 3～7の単環炭素環、または3～6員の単環複素環、
- 25 (vi)1～5個のR^{30D}で置換されているかあるいは無置換のC 8～15の単環、二環あるいは三環の炭素環、または7～15員の単環、二環あるいは三環の

複素環、

(vii) $-T^D-Cyc5^D$ 、

(viii) $-L^D-Cyc6-1^D$ 、 $-L^D-(C3\sim6シクロアルキル)$ 、 $-L^D-CH_2-(C3\sim6シクロアルキル)$ 、 $-L^D-(C2\sim4アルキレン)-Cyc$

5 $6-2^D$ 、および $-L^D-(C1\sim4アルキレン)-Cyc6-3^D$ から選ばれる基（基中、 $C3\sim6シクロアルキル$ は1～5個の R^{30D} によって置換されているかあるいは無置換である。）

(2) (i) フェノキシ、

(ii) ベンジルオキシ、

10 (iii) ヒドロキシ ($C1\sim4$) アルキル、

(iv) $C1\sim4$ アルコキシ ($C1\sim4$) アルキル、または

(v) $-(C1\sim4アルキレン)-O-$ ベンジル、または

(3) (i) $C2\sim6$ アルケニル、

(ii) $C2\sim6$ アルキニル、

15 (iii) 1～3個のハロゲン原子によって置換されている $C1\sim6$ アルキル、

(iv) シアノ、

(v) ニトロ、

(vi) $-NR^{33D}R^{34D}$ 、

(vii) $-CONR^{33D}R^{34D}$ 、

20 (viii) $-S(O)_{pD}-(C1\sim4)アルキニル$ 、

(ix) $-S(O)_{pD}-CHF_2$ 、

(x) $-S(O)_{pD}-NR^{33D}R^{34D}$ 、

(xi) $-O-(C3\sim6)アルキニル$ 、

(xii) $-O-CHF_2$ 、または

25 (xiii) $C3\sim7シクロアルキル$ を表わし、

R^{22D} は水素原子、 $C1\sim4$ アルキル、 $-SO_2-(C1\sim4)アルキル$ また

はC 2～5アシルを表わし、

R^{23D} は水素原子、C 1～4アルキル、フェニルまたはフェニル (C 1～4) アルキルを表わし、

R^{24D} および R^{25D} はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～4アルキル、C y c 4^Dまたは (C 1～4アルキレン) -C y c 4^Dを表わし、

R^{26D} はC 1～4アルキルまたはC y c 4^Dを表わし、

R^{27D} は水素原子、C 1～4アルキル、-OR^{29D}またはC y c 4^Dを表わし、

R^{28D} はC 1～4アルキル、C y c 4^Dまたは- (C 1～4アルキレン) -C y c 4^Dを表わし、

10 R^{29D} は水素原子、C 1～4アルキル、C y c 4^Dまたは (C 1～4アルキレン) -C y c 4^Dを表わし、

R^{30D} はC 1～8アルキル、C 1～8アルコキシ、C 1～8アルキルチオ、ハロゲン原子、CF₃、OCF₃、SCF₃、CHF₂、OCHF₂、SCHF₂、水酸基、シアノ、ニトロ、-NR^{31D}R^{32D}、-CONR^{31D}R^{32D}、ホルミ

15 ル、C 2～5アシル、ヒドロキシ (C 1～4) アルキル、C 1～4アルコキシ (C 1～4) アルキル、C 1～4アルキルチオ (C 1～4) アルキル、- (C 1～4アルキレン) -CONR^{31D}R^{32D}、-SO₂ (C 1～4) アルキル、-NR^{23D}CO- (C 1～4) アルキル、-NR^{23D}SO₂- (C 1～4) アルキル、ベンゾイル、オキソ、C 3～7の単環炭素環、3～7員の単環複

20 素環、- (C 1～4アルキレン) -NR^{31D}R^{32D}、-M^D- (C 3～7の単環炭素環) または-M^D- (3～7員の単環複素環) を表わし、

R^{30D} 中のC 3～7の単環炭素環および3～7員の単環複素環は、1～5個の以下の(a)～(l)に示す基によって置換されていてもよい：

(a)C 1～6アルキル、(b)C 2～6アルケニル、(c)C 2～6アルキニル、(d)C

25 1～6アルコキシ、(e)C 1～6アルキルチオ、(f)ハロゲン原子、(g)CHF₂、(h)CF₃、(i)ニトロ、(j)シアノ、(k)水酸基、(l)アミノ；

M^D は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $C1\sim4$ アルキレン、 $-O-(C1\sim4$ アルキレン)
 $-$ 、 $-S-(C1\sim4$ アルキレン) $-$ 、 $-(C1\sim4$ アルキレン) $-O-$ 、
 または $-(C1\sim4$ アルキレン) $-S-$ を表わし、

R^{31D} および R^{32D} はそれぞれ独立して、水素原子または $C1\sim4$ アルキルを
 5 表わし、

$Cyc2^D$ は1～5個の R^{30D} によって置換されているかあるいは無置換の C
 $3\sim15$ の単環、二環あるいは三環の炭素環、または3～15員の単環、二
 環あるいは三環の複素環を表わし、

Z^D は $-O-$ 、 $-S(O)_{pD}-$ 、 $-NR^{22D}-$ 、 $-NR^{23D}CO-$ 、 $-NR^{23}$
 10 DSO_2- 、 $-NR^{22D}-(C1\sim4$ アルキレン) $-$ 、 $-S(O)_{pD}-(C1$
 ~4 アルキレン) $-$ 、 $-O-(C2\sim4$ アルキレン) $-$ 、 $-NR^{23D}CO-(C$
 $1\sim4$ アルキレン)、または $-NR^{23D}SO_2-(C1\sim4$ アルキレン)を表
 わし、

p^D は0、1または2を表わし、

15 $Cyc3^D$ は1～5個の R^{30D} によって置換されているかあるいは無置換の C
 $3\sim15$ の単環、二環あるいは三環の炭素環、または3～15員の単環、二
 環あるいは三環の複素環を表わし、

$Cyc4^D$ は1～5個の R^{30D} によって置換されているかあるいは無置換の C
 $3\sim12$ の単環あるいは二環の炭素環、または3～12員の単環あるいは二
 20 環の複素環を表わし、

T^D は $-O-$ 、 $-NR^{22D}-$ 、 $-O-(C1\sim4$ アルキレン) $-$ 、 $-S(O)_{p}$
 $D-(C1\sim4$ アルキレン) $-$ 、または $-NR^{22D}-(C1\sim4$ アルキレン)
 $-$ を表わし、

$Cyc5^D$ は1～5個の R^{30D} によって置換されているかあるいは無置換の3
 25 ~15 員の単環、二環あるいは三環の複素環を表わし、

q^D は0または1を表わし、

L^D は $-O-$ または $-NR^{23D}-$ を表わし、

$Cyc6-1^D$ は、必ず1個以上の R^{30D} で置換されているフェニルまたはベンジルを表わし、

$Cyc6-2^D$ は、1～5個の R^{30D} によって置換されているかあるいは無置換のC3～6の単環炭素環を表わし、

$Cyc6-3^D$ は、1～5個の R^{30D} によって置換されているかあるいは無置換のC7～15の単環、二環または三環式炭素環を表わし、

R^{33D} および R^{34D} はそれぞれ独立して、水素原子、C1～4アルキル、フェニルまたはベンジルを表わすか、あるいは

10 $NR^{33D}R^{34D}$ として1個の窒素原子、またはその他に窒素原子、酸素原子あるいは硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1個含有していてもよい3～6員の単環複素環を表わし、

D^D は、(1)炭素原子、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子1または2員からなる連結鎖であり、その鎖中に二重結合または三重結合
15 を含んでいてもよく、また連結鎖は1～4個の R^{40D} で置換されていてもよく、

(2)炭素原子、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子3～6員からなる連結鎖であり、その鎖中に二重結合または三重結合を含んでいてもよく、また連結鎖は1～12個の R^{40D} で置換されていてもよく、さらに R^{3D} が結合している同じ原子に置換している R^{40D} は、 R^{3D} の置換基である R^{42D} と一緒に
20 になって、 $-(CH_2)_{yD}-$ (基中、 y^D は1～4を表わす。)を形成しても構わない、または

(3)炭素原子、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子7～10員からなる連結鎖であり、その鎖中に二重結合または三重結合を含んでいてもよく、また連結鎖は1～20個の R^{40D} で置換されていてもよく、さら
25 に R^{3D} が結合している同じ原子に置換している R^{40D} は、 R^{3D} の置換基である R^{42D} と一緒に、 $-(CH_2)_{yD}-$ を形成してもよい、

R^{40D} は、(a)C 1～8アルキル、(b)C 2～8アルケニル、(c)C 2～8アルキニル、(d)オキソ、(e)ハロゲン原子、(f)CF₃、(g)水酸基、(h)C 1～6アルコキシ、(i)C 2～6アルケニルオキシ、(j)C 2～6アルキニルオキシ、(k)OCF₃、(l)-S(O)_{pD}-(C 1～6)アルキル、(m)-S(O)_{pD}-(C 2～6)アルケニル、(n)-S(O)_{pD}-(C 2～6)アルキニル、(o)C 2～5アシル、(p)Cyc 9^D、(q)C 1～4アルコキシ(C 1～4)アルコキシ、(r)ハロゲン原子、CF₃、OCF₃、水酸基、シアノ、C 1～4アルコキシ、-S(O)_{pD}-(C 1～6)アルキル、Cyc 9^D、およびC 1～4アルコキシ(C 1～4)アルコキシから選ばれる基1または2個で置換されているC 1～8アルキル、C 2～8アルケニルまたはC 2～8アルキニルを表わすか、あるいは2個の R^{40D} はそれらが結合している連結鎖の原子と一緒にあって、C 3～15単環、二環あるいは三環の炭素環またはO、S、SO₂、およびNから選ばれるヘテロ原子を1または2個含有する3～15員の単環、二環あるいは三環の複素環を表わし、また該炭素環および複素環はC 1～4アルキル、C 1～4アルコキシ、C 2～5アシル、SO₂(C 1～4アルキル)、フェニル、およびフェニル(C 1～4)アルキルから選ばれる基1～3個で置換されていてもよい、

Cyc 9^Dは1～5個の R^{41D} で置換されているかあるいは無置換のC 3～6の単環炭素環、または3～6員の単環複素環を表わし、

R^{41D} はC 1～4アルキル、C 1～4アルコキシ、C 1～4アルキルチオ、C 1～4アルコキシ(C 1～4)アルキル、ハロゲン原子、CF₃、OCF₃、SCF₃、水酸基、シアノ、ホルミル、C 2～5アシル、-SO₂-(C 1～4)アルキル、-NR^{23D}CO-(C 1～4)アルキル、ベンゾイルまたはオキソを表わし、

R^{3D} は、(1)C 1～6アルキル、または
(2)1～5個の R^{42D} で置換されているかあるいは無置換のC 3～15の単

環、二環あるいは三環の炭素環、または3～15員の単環、二環あるいは三環の複素環を表わし、

- R^{42D} は、(a)C1～6アルキル、(b)C1～6アルコキシ、(c)C1～6アルキルチオ、(d)ハロゲン原子、(e)シアノ、(f)CF₃、(g)CHF₂、(h)OCF₃、(i) OCHF₂、(j)SCF₃、(k)–NR^{43D}R^{44D}、(l)–SO₂R^{45D}、(m)–NR^{46D}COR^{47D}、(n)水酸基、(o)オキソ、(p)C1～4アルコキシ(C1～4)アルキル、(q)Cyc10^D、(r)C1～6アルキレン–Cyc10^D、(s)–CO–Cyc10^D、(t)–W^D–Cyc10^D、(u)–(C1～6アルキレン)–W^D–Cyc10^D、(v)–W^D–(C1～6アルキレン)–Cyc10^D、または(w)–(C1～6アルキレン)–W^D–(C1～6アルキレン)–Cyc10^Dを表わし、

R^{43D} および R^{44D} はそれぞれ独立して、水素原子またはC1～4アルキルを表わし、

R^{45D} はC1～4アルキルを表わし、

- 15 R^{46D} は水素原子またはC1～4アルキルを表わし、

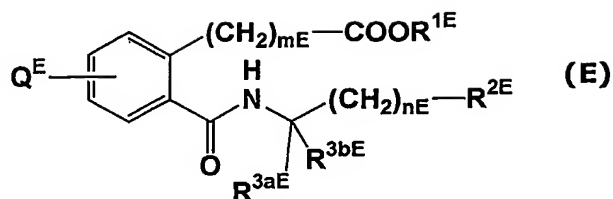
R^{47D} は水素原子またはC1～4アルキルを表わし、

Cyc10^Dは以下の(a)～(j)に示す置換基から選ばれる1～5個の基で置換されているか、あるいは無置換のC3～12の単環もしくは二環の炭素環、または3～12員の単環もしくは二環の複素環を表わし：

- 20 (a)C1～4アルキル、(b)C2～5アシル、(c)C1～4アルコキシ、(d)ハロゲン原子、(e)水酸基、(f)ニトロ、(g)シアノ、(h)アミン、(i)CF₃、(j)OCF₃、W^Dは–O–、–S(O)_{pD}–または–NR^{48D}–を表わし、

R^{48D} は水素原子またはC1～4アルキルを表わす。)で示される化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ、および一般式

- 25 (E)



(式中、 R^{1E} は水素原子またはC 1～4アルキルを表わし、

R^{2E} は無置換あるいはC 1～4アルキルおよびハロゲン原子から選ばれる1～2個の基で置換されているフェニル、ナフチル、ベンゾフラニル、または

5 ベンゾチエニルを表わし、

Q^E は(i) $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Cyc}1^E$ 、(ii) $-\text{CH}_2-\text{Cyc}2^E$ 、または(iii) $-\text{L}-\text{Cyc}3$ を表わし、

$\text{Cyc}1^E$ は無置換かあるいは1～2個の R^{4E} で置換されているフェニルまたはピリジルを表わし、

10 $\text{Cyc}2^E$ は無置換かあるいは1～2個の R^{4E} で置換されているインドリルを表わし、

$\text{Cyc}3^E$ は1～2個の R^{4E} によって置換されているフェニルを表わし、

Lは $-\text{O}-$ または $-\text{NH}-$ を表わし、

R^{3a} と R^{3b} はそれぞれ独立して、水素原子またはC 1～4アルキルを表わす

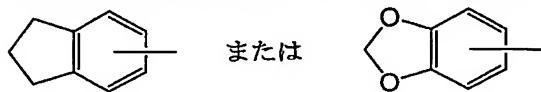
15 か、あるいは

R^{3aE} と R^{3bE} とそれらが結合する炭素原子と一緒にあってテトラヒドロ-2H-ピランを表わし、

mE は2または3を表わし、

nE は0、1、または2を表わし、

20 R^{4E} はC 1～4アルキル、C 1～4アルキルチオ、ハロゲン原子、またはシアノを表わすか、あるいは $\text{Cyc}3^E$ が2個の R^{4E} によって置換されているフェニルを表わす場合は、2つの R^{4E} 基がフェニルと一緒にあって環



を表わしてもよい。)で示される化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグからなる群から選択される前記1に記載の尿路疾患の予防および/または治療剤、

1 4. 化合物が、N-(3, 4-ジフルオロフェニルスルホニル)-3-(2-
5 -(2-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)-4-(3-シアノフェノキシメチル)フェニル)プロパンアミド、3-[4-[(2, 5-ジメチルフェノキシ)メチル]-2-({[(1R)-1-(3, 5-ジエチルフェニル)-3-メチルブチル] アミノ}カルボニル)フェニル]プロパン酸、3-
10 -(2-(((1R)-3-メチル-1-(3, 5-ジメチルフェニル)ブチル)カルバモイル)-4-(2, 5-ジフルオロフェノキシメチル)フェニル)プロパン酸、または3-(2-((((1R)-1-(3, 5-ジメチルフェニル)-3-メチルブチル)アミノ)カルボニル)-4-(5-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル)フェニル)プロパン酸である前記1
3に記載の尿路疾患の予防および/または治療剤、

15 1 5. 低用量のEP₁アンタゴニストおよび低用量のEP₃アンタゴニストを用いる前記1に記載の尿路疾患の予防および/または治療剤、

1 6. EP₁アンタゴニストとEP₃アンタゴニストが同一である化合物を含有してなる尿路疾患の予防および/または治療剤、

1 7. EP₁アンタゴニストおよびEP₃アンタゴニストを組み合わせる
20 医薬の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする尿路疾患の予防および/または治療方法、

1 8. EP₁アンタゴニストとEP₃アンタゴニストが同一である化合物の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする尿路疾患の予防および/または治療方法、

25 1 9. 尿路疾患の予防および/または治療剤を製造するためのEP₁アンタゴニストおよびEP₃アンタゴニストを組み合わせの使用、および

20. 尿路疾患の予防および／または治療剤を製造するためのEP₁アンタゴニストとEP₃アンタゴニストが同一である化合物の使用に関する。

本発明に用いられるEP₁アンタゴニストまたはEP₃アンタゴニストは、それぞれEP₁拮抗作用、またはEP₃拮抗作用を有するものならどのような化合物でもよく、既知のEP₁アンタゴニストまたはEP₃アンタゴニストだけでなく、新規に見出されるEP₁アンタゴニストまたはEP₃アンタゴニストをすべて包含する。

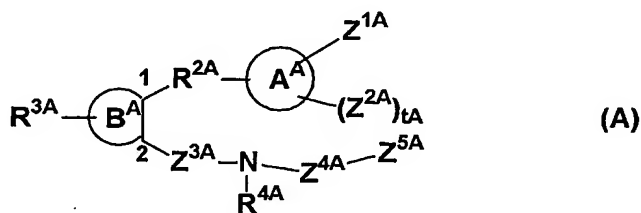
本発明に用いられるEP₁アンタゴニストとしては、例えば、(1) WO98/27053 号明細書に記載された化合物、(2) EP878465 号明細書に記載された化合物、(3) WO02/72564 号明細書に記載された化合物、(4) WO97/00863 号明細書に記載された化合物、(5) WO97/00864 号明細書に記載された化合物、(6) EP480641 号明細書に記載された化合物、(7) EP534667 号明細書に記載された化合物、(8) WO96/03380 号明細書に記載された化合物、(9) WO96/06822 号明細書に記載された化合物、(10) WO96/11902 号明細書に記載された化合物、(11) EP752421 号明細書に記載された化合物、(12) US5504077 号明細書に記載された化合物、(13) EP694546 号明細書に記載された化合物、(14) US5441950 号明細書に記載された化合物、(15) US5420270 号明細書に記載された化合物、(16) US5354747 号明細書に記載された化合物、(17) US5354746 号明細書に記載された化合物、(18) US5324722 号明細書に記載された化合物、(19) US5304644 号明細書に記載された化合物、(20) US5281590 号明細書に記載された化合物、(21) WO93/13082 号明細書に記載された化合物、(22) EP539977 号明細書に記載された化合物、(23) WO93/07132 号明細書に記載された化合物、(24) EP512400 号明細書に記載された化合物、(25) EP512399 号明細書に記載された化合物、(26) EP218077 号明細書に記載された化合物、(27) EP193822 号明細書に記載された化合物、(28) WO92/19617 号明

- 細書に記載された化合物、(29) US4132847 号明細書に記載された化合物、
 (30) EP300676 号明細書に記載された化合物、(31) US4775680 号明細
 書に記載された化合物、(32) EP160408 号明細書に記載された化合物、(3
 3) WO99/47479 号明細書に記載された化合物中の EP_1 アンタゴニスト、(3
 5 4) WO00/20371 号明細書に記載された化合物中の EP_1 アンタゴニスト、(3
 5) WO01/19814 号明細書に記載された化合物中の EP_1 アンタゴニスト、(3
 6) WO01/19819 号明細書に記載された化合物中の EP_1 アンタゴニスト、(3
 7) WO03/33470 号明細書に記載された化合物、(38) WO03/101959 号明細
 書に記載された化合物中の EP_1 アンタゴニスト、および(39) WO04/039753
 10 号明細書に記載された化合物中の EP_1 アンタゴニストに示す化合物を用い
 ることができる。

本発明に用いられる具体的な EP_1 アンタゴニストとしては、前記(1)～
 (39)の各明細書中に記載された実施例化合物、それらの塩、それらの溶
 媒和物、またはそれらのプロドラッグが用いられる。

- 15 本発明において EP_1 アンタゴニストとしては、好ましくは以下に示す化
 合物が用いられる。

(1) WO98/27053 号明細書に記載された、一般式(A)



(式中、 A^A および B^A は、それぞれ独立して、C5～15の炭素環、

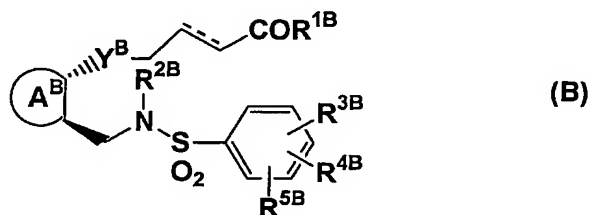
- 20 または1個または2個の酸素、硫黄または窒素原子を有する5～7員の複素
 環を表わし、


Z^{1A} は $-COR^{1A}$ 、 $-C1\sim4$ アルキレン $-COR^{1A}$ 、 $-CH=CH-CO$

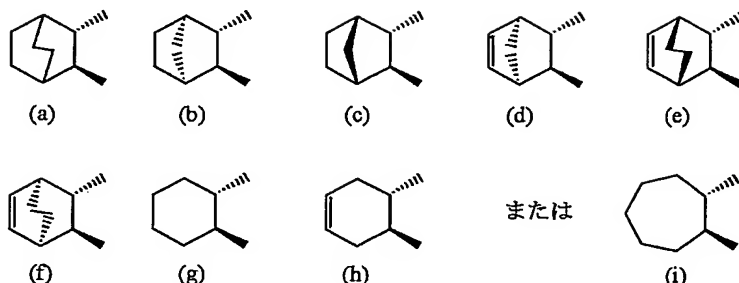
- R^{1A} 、 $-C\equiv C-COR^{1A}$ 、 $-O-C1\sim3$ アルキレン- COR^{1A} (各式中、 R^{1A} は、水酸基、 $C1\sim4$ アルコキシまたは式 $NR^{6A}R^{7A}$ (式中、 R^{6A} および R^{7A} は独立して水素原子または $C1\sim4$ アルキルを表わす。))で示される基を表わす。)で示される基、または $-C1\sim5$ アルキレン- OH を表わし、
- 5 Z^{2A} は水素原子、 $C1\sim4$ アルキル、 $C1\sim4$ アルコキシ、ニトロ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、水酸基または式 COR^{1A} (式中、 R^{1A} は、前記と同じ意味を表わす。)で示される基を表わし、 Z^{3A} は単結合または $C1\sim4$ アルキレンを表わし、 Z^{4A} は SO_2 または CO を表わし、 Z^{5A} は(1) $C1\sim8$ アルキル、 $C2\sim8$ アルケニル、 $C2\sim8$ アルキニル、
- 10 (2)フェニル、 $C3\sim7$ シクロアルキル、1個または2個の酸素、硫黄または窒素原子を有する5～7員の複素環、(3)フェニルまたは $C3\sim7$ シクロアルキルで置換された $C1\sim4$ アルキル、 $C2\sim4$ アルケニルまたは $C2\sim4$ アルキニル (上記(2)および(3)中のフェニル、 $C3\sim7$ シクロアルキル、1個または2個の酸素、硫黄または窒素原子を有する5～7員の複素環は1～5個
- 15 の R^{5A} 基 (複数の R^{5A} は独立して水素原子、 $C1\sim6$ アルキル、 $C1\sim6$ アルコキシ、 $C1\sim6$ アルキルチオ、ニトロ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたは水酸基を表わす。)で置換されてもよい。)を表わし、 R^{2A} は $CONR^{8A}$ 、 $NR^{8A}CO$ 、 $CONR^{8A}-C1\sim4$ アルキレン、 $C1\sim4$ アルキレン- $CONR^{8A}$ 、 $NR^{8A}CO-C1\sim4$ アルキレン、 $C1$
- 20 ~4 アルキレン- $NR^{8A}CO$ 、 $C1\sim3$ アルキレン- $CONR^{8A}-C1\sim3$ アルキレン、 $C1\sim3$ アルキレン- $NR^{8A}CO-C1\sim3$ アルキレン (各式中、 R^{8A} は、水素原子または $C1\sim4$ アルキルを表わす。)、 O 、 S 、 NZ^{6A} (式中、 Z^{6A} は、水素原子または $C1\sim4$ アルキルを表わす。)、 $Z^{7A}-C1\sim4$ アルキレン、 $C1\sim4$ アルキレン- Z^{7A} 、 $C1\sim3$ アルキレン- Z^{7A}
- 25 $-C1\sim3$ アルキレン (式中、 Z^{7A} は、 O 、 S または NZ^{6A} (式中 Z^{6A} は前記と同じ意味を表わす。))を表わす。)で示される基、 CO 、 $CO-C1\sim$





4 アルキレン、C 1～4 アルキレン-CO、C 1～3 アルキレン-CO-C
1～3 アルキレン、C 2～4 アルキレン、C 2～4 アルケニレン、またはC
2～4 アルキニレンを表わし、

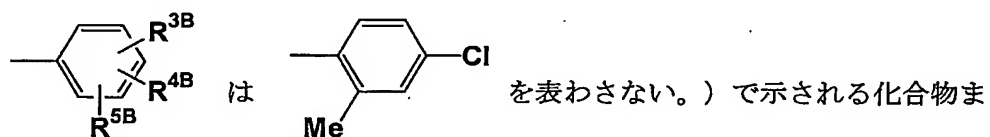
- R^{3A}は水素原子、C 1～6 アルキル、C 1～6 アルコキシ、C 1～6 アルキ
5 ルチオ、ニトロ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、
水酸基またはヒドロキシメチルを表わし、R^{4A}は(1)水素原子、(2)C 1～8 ア
ルキル、C 2～8 アルケニル、C 2～8 アルキニル、(3)1個または2個のC
OOZ^{8A}、CONZ^{9A}Z^{10A}、OZ^{8A}基（各基中、Z^{8A}、Z^{9A}、Z^{10A}は独
立して、水素原子またはC 1～4 アルキルを表わす。））、C 1～4 アルコキ
10 シーC 1～4 アルコキシからなる群から選ばれる基によって置換されたC 1
～6 アルキル、(4)C 3～7 シクロアルキル、(5)フェニルまたはC 3～7 シク
ロアルキルで置換されたC 1～4 アルキル、C 2～4 アルケニルまたはC 2
～4 アルキニル（上記(4)および(5)中のフェニル、C 3～7 シクロアルキルは、
1～5 個のR^{5A}基（R^{5A}は前記と同じ意味を表わす。）で置換されてもよい。）
15 を表わし、n^Aおよびt^Aはそれぞれ独立して、1～4 の整数を表わす。ただ
し、(1)R^{2A}およびZ^{3A}は、それぞれ (B^A) の1位および2位しか結合せず、
(2) (A^A) がベンゼン環を表わし、かつ (Z^{2A})_{tA}がCOR^{1A}を表わさない
時、Z^{1A}はベンゼン環の3または4位しか結合しないものとする。)で示さ
れる化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ、
20 (2) EP878465 号明細書に記載された、一般式 (B)



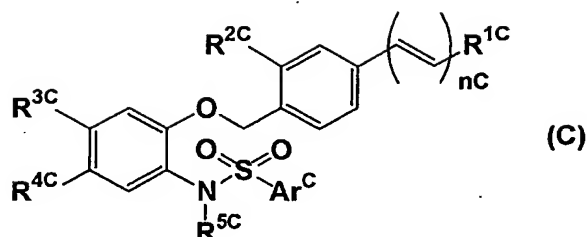
(式中、 は、式



- で示される基を表わし、 R^{1B} は水酸基、C 1～4のアルコキシ基または一般式 $NR^{6B}R^{7B}$ （式中、 R^{6B} および R^{7B} は各々独立して、水素原子またはC 1～4のアルキル基を表わす。）で示される基を表わし、 R^{2B} は水素原子またはC 1～4のアルキル基を表わし、 R^{3B} および R^{4B} はC 1～4のアルキル基、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基を表わし、 R^{5B} は水素原子、C 1～4のアルキル基、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基を表わし、 Y^B はシス-ビニレンまたはトランス-ビニレンを表わし、記号  は、単結合または二重結合を表わす。ただし、 が式  を表わし、 R^{1B} が水酸基またはC 1～4アルコキシ基を表わし、 R^{2B} が水素原子を表わし、 Y^B がシス-ビニレンを表わし、記号  が単結合を表わすとき、



- 15 (3) WO02/72564 号明細書に記載された、一般式 (C)



- (式中、 R^{1C} は COOH 、5-テトラゾリル、5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリル、 CH_2OH または5-オキソ-1, 2, 4-チアジアゾリルを表わし、 R^{2C} は水素原子、メチル、メトキシまたはクロロを表わし、 R^{3C} および R^{4C} は、(1)メチルおよびメチル、(2)メチルおよびクロロ、(3)クロロおよびメチル、(4)トリフルオロメチルおよび水素原子の組み合わせを表わすか、または R^{3C} および R^{4C} が結合している炭素原子と一緒に、(5)シクロペンテン、(6)シクロヘキセンまたは(7)ベンゼン環を構成し、 R^{5C} はイソプロピル、イソブチル、2-メチル-2-プロペニル、シクロプロピルメチル、メチル、エチル、プロピル、2-プロペニルまたは2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルを表わし、 Ar^C はメチル基が置換していてもよいチアゾリル、ピリジルまたは5-メチル-2-フリルを表わし、 n^C は0または1を表わすが、 R^{1C} が5-テトラゾリル、5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリルまたは5-オキソ-1, 2, 4-チアジアゾリルである場合は、0を表わす。)
- 5 10 15 20
- で示された化合物、それらのアルキルエステル、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

具体的には、前記(1)～(3)の明細書中に記載された実施例化合物またはその塩が用いられる。特に好ましくは、

- (1) 4- [2- (N-イソブチル-2-フラニルスルフォニルアミノ) -5-トリフルオロメチルフェノキシメチル] 桂皮酸、
- (2) 6- [(2S, 3S) -3- (4-クロロ-2-メチルフェニルスルフォニルアミノメチル) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-2-イル] -5Z-

ヘキセン酸、

- (3) 3-メチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(5-メチル-2-フリル
ルスルフォニル) アミノ]-4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 安息香酸、
- (4) 4-[2-[N-イソプロピル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォ
5 ニル) アミノ]-5-トリフルオロメチルフェノキシメチル] 安息香酸、
- (5) 4-[2-[N-イソブチル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニ
ル) アミノ]-4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 安息香酸、
- (6) 3-クロロ-4-[2-[N-イソブチル-N-(5-メチル-2-フリ
ルスルフォニル) アミノ]-4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 安息香酸、
- 10 (7) 4-[6-[N-イソブチル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニ
ル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 安息香酸、
- (8) 4-[6-[N-イソブチル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニ
ル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 桂皮酸、
- (9) 3-メチル-4-[6-[N-イソブチル-N-(5-メチル-2-フリ
15 ルスルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 安息香酸、
- (10) 4-[2-[N-イソブチル-N-(2-チアゾリルスルフォニル) アミ
ノ]-5-トリフルオロメチルフェノキシメチル] 桂皮酸、
- (11) 4-[2-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスル
フォニル) アミノ]-5-トリフルオロメチルフェノキシメチル] 桂皮酸、
- 20 (12) 3-メチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チア
ゾリルスルフォニル) アミノ]-4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 安息
香酸、
- (13) 3-メチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チア
ゾリルスルフォニル) アミノ]-4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 桂皮
25 酸、
- (14) 4-[2-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスル

- オニル) アミノ] -4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 桂皮酸、
 (15) 3-クロロ-4-[2-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チア
 ゾリルスルフォニル) アミノ] -4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 桂皮
 酸、
 5 (16) 4-[6-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスル
 フォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 安息香酸、
 (17) 3-メチル-4-[6-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チア
 ゾリルスルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 安息香酸
 (18) 3-メチル-4-[6-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チア
 10 ゾリルスルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 桂皮酸、
 (19) 4-[6-[N-イソプロピル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォ
 ニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 桂皮酸、
 (20) 4-[6-[N-イソブチル-N-(2-チアゾリルスルフォニル) アミ
 ノ] インダン-5-イルオキシメチル] 安息香酸、
 15 (21) 4-[6-[N-イソプロピル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスル
 フォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 桂皮酸、
 (22) 3-メチル-4-[6-[N-イソプロピル-N-(4-メチル-2-チ
 アゾリルスルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 桂皮酸、
 (23) 4-[2-[N-イソブチル-N-(2-チアゾリルスルフォニル) アミ
 20 ノ] -4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 安息香酸、
 (24) 3-メチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(2-チアゾリルスル
 フォニル) アミノ] -4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 安息香酸、
 (25) 4-[4, 5-ジメチル-2-[N-(5-メチル-2-フリルスルフォ
 ニル) -N-(2-メチル-2-プロペニル) アミノ] フェノキシメチル]
 25 -3-メチル安息香酸、
 (26) 3-メチル-4-[6-[N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)

- N-プロピルアミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 安息香酸、
 (27) 3-メチル-4-[6-[N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)
 -N-(2-プロペニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 安息
 香酸、
 5 (28) 4-[4, 5-ジメチル-2-[N-(5-メチル-2-フリルスルフォ
 ニル) -N-プロピルアミノ] フェノキシメチル] 安息香酸、
 (29) 4-[4, 5-ジメチル-2-[N-(5-メチル-2-フリルスルフォ
 ニル) -N-(2-プロペニル) アミノ] フェノキシメチル] -3-メチル
 安息香酸、
 10 (30) 4-[2-[N-シクロプロピルメチル-N-(5-メチル-2-フリル
 スルフォニル) アミノ] -4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 安息香酸、
 (31) 4-[6-[N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) -N-(5-
 メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチ
 ル] 桂皮酸、
 15 (32) 3-メチル-4-[6-[N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニ
 ル) -N-プロピルアミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 桂皮酸、そ
 れらの塩、特にそれらのナトリウム塩、それらの溶媒和物、またはそれらの
 プロドラッグが用いられる。

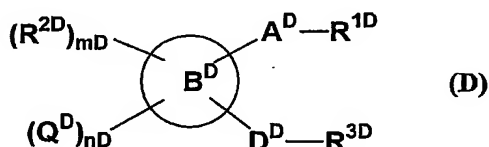
一方、本発明に用いられるEP₃アンタゴニストとしては、例えば、

- 20 (40) WO01/62708 号明細書に記載された化合物中のEP₃アンタゴニスト、
 (41) WO02/16311 号明細書に記載された化合物中のEP₃アンタゴニスト、
 (42) WO02/20462 号明細書に記載された化合物中のEP₃アンタゴニスト、
 (43) WO03/16254 号明細書に記載された化合物中のEP₃アンタゴニスト、
 (44) WO99/47479 号明細書に記載された化合物中のEP₃アンタゴニスト、
 25 (45) WO00/20371 号明細書に記載された化合物中のEP₃アンタゴニスト、
 (46) WO01/19814 号明細書に記載された化合物中のEP₃アンタゴニスト、

および（４７）WO01/19819 号明細書に記載された化合物中のEP₃アンタゴニストを用いることができる。

本発明に用いられる具体的なEP₃アンタゴニストとしては、前記（４０）～（４７）の各明細書中に記載された実施例化合物またはその塩が挙げられる。

EP₃アンタゴニストとして、好ましくはWO03/16254 号明細書に記載された、一般式（D）



（式中、R^{1D}は-COOH、-COOR^{4D}、-CH₂OH、-CONR^{5D}SO₂R^{6D}、
 10 R^{6D}、-CONR^{7D}R^{8D}、-CH₂NR^{5D}SO₂R^{6D}、-CH₂NR^{9D}COR^{10D}、
 -CH₂NR^{9D}CONR^{5D}SO₂R^{6D}、-CH₂SO₂NR^{9D}COR^{10D}、
 -CH₂OCONR^{5D}SO₂R^{6D}、テトラゾール、１，２，４-オキサジアゾール-５-オン、１，２，４-オキサジアゾール-５-チオン、１，２，４-チアジアゾール-５-オン、１，３-チアジアゾリジン-２，４-ジオン、または１，
 15 ２，３，５-オキサチアジアゾール-２-オンを表わし、

R^{4D}はC１～６アルキルまたは-(C１～４アルキレン)-R^{11D}を表わし、
 R^{11D}は水酸基、C１～４アルコキシ、-COOH、C１～４アルコキシカルボニル、または-CONR^{7D}R^{8D}を表わし、

R^{5D}は水素原子またはC１～６アルキルを表わし、

20 R^{6D}は、(i) C１～６アルキル、

(ii) １～５個のR^{12D}基で置換されているかあるいは無置換のC３～１５の単環、二環あるいは三環の炭素環、または３～１５員の単環、二環あるいは三環の複素環、

(iii) １～５個のR^{12D}基で置換されているかあるいは無置換のC３～１５の単

- 環、二環あるいは三環の炭素環、または3～15員の単環、二環あるいは三環の複素環によって置換されているC1～6アルキル、C2～6アルケニルまたはC2～6アルキニルを表わし、
 R^{7D} および R^{8D} はそれぞれ独立して、(i)水素原子、
- 5 (ii)C1～6アルキル、
 (iii)水酸基、
 (iv)–COR^{17D}、
 (v)1～5個の R^{12D} 基で置換されているかあるいは無置換のC3～15の単環、二環あるいは三環の炭素環、または3～15員の単環、二環あるいは三
- 10 環の複素環、または
 (vi)1～5個の R^{12D} 基で置換されているかあるいは無置換のC3～15の単環、二環あるいは三環の炭素環、または3～15員の単環、二環あるいは三環の複素環によって置換されているC1～4アルキルを表わし、
 R^{9D} は水素原子またはC1～6アルキルを表わし、
- 15 R^{10D} は、(i)水素原子、
 (ii)C1～6アルキル、
 (iii)1～5個の R^{12D} 基で置換されているかあるいは無置換のC3～15の単環、二環あるいは三環の炭素環、または3～15員の単環、二環あるいは三環の複素環、または
- 20 (iv)1～5個の R^{12D} 基で置換されているかあるいは無置換のC3～15の単環、二環あるいは三環の炭素環、または3～15員の単環、二環あるいは三環の複素環によって置換されているC1～6アルキル、C2～6アルケニルまたはC2～6アルキニルを表わし、
 R^{12D} は、(a)C1～6アルキル、(b)C1～6アルコキシ、(c)C1～6アルキルチオ、(d)ハロゲン原子、(e)CF₃、(f)シアノ、(g)ニトロ、(h)水酸基、(i)–
- 25 COOR^{13D}、(j)–NHCOR^{13D}、(k)–SO₂R^{14D}、(l)–NR^{15D}R^{16D}、

- (m) C 1 ~ 4 アルキルあるいはオキソで置換されているかあるいは無置換の C 3 ~ 7 の単環炭素環、(n) C 1 ~ 4 アルキルあるいはオキソで置換されているかあるいは無置換の 3 ~ 7 員の単環複素環、または(o)水酸基、 $-COOR^{13D}$ 、 $-NHCOR^{13D}$ 、 $-SO_2R^{14D}$ 、あるいは $-NR^{15D}R^{16D}$ によって置
- 5 換されている C 1 ~ 4 アルキルを表わし、
 R^{13D} は水素原子、C 1 ~ 4 アルキル、フェニル、フェニル (C 1 ~ 4) アルキルを表わし、
 R^{14D} は C 1 ~ 4 アルキルを表わし、
 R^{15D} および R^{16D} はそれぞれ独立して、水素原子、C 1 ~ 4 アルキル、フェ
- 10 ニル、フェニル (C 1 ~ 4) アルキルを表わし、
 R^{17D} は C 1 ~ 4 アルキルまたはフェニルを表わし、
 A^D は、(i)単結合、
(ii) C 1 ~ 6 アルキレン、
(iii) C 2 ~ 6 アルケニレン、
- 15 (iv) C 2 ~ 6 アルキニレン、
(v) $-O-$ (C 1 ~ 3 アルキレン) 、
(vi) $-S-$ (C 1 ~ 3 アルキレン) 、
(vii) $-NR^{20D}-$ (C 1 ~ 3 アルキレン) 、
(viii) $-CONR^{21D}-$ (C 1 ~ 3 アルキレン) 、
- 20 (ix) $-(C 1 ~ 3 \text{ アルキレン}) -O-(C 1 ~ 3 \text{ アルキレン})$ 、
(x) $-(C 1 ~ 3 \text{ アルキレン}) -S-(C 1 ~ 3 \text{ アルキレン})$ 、
(xi) $-(C 1 ~ 3 \text{ アルキレン}) -NR^{20D}-(C 1 ~ 3 \text{ アルキレン})$ 、
(xii) $-(C 1 ~ 3 \text{ アルキレン}) -CONR^{21D}-(C 1 ~ 3 \text{ アルキレン})$ 、
(xiii) $-Cyc 1^D$ 、
- 25 (xiv) $-(C 1 ~ 4 \text{ アルキレン}) -Cyc 1^D$ 、または
(xv) $-Cyc 1^D-(C 1 ~ 4 \text{ アルキレン})$ を表わし、

A^D中のアルキレン、アルケニレン、アルキニレンは以下(a)～(i)の置換基から選ばれる基1～6個によって置換されていてもよく：

(a)C1～6アルキル、(b)C1～6アルコキシ、(c)ハロゲン原子、(d)CHF₂、
(e)CF₃、(f)OCHF₂、(g)OCF₃、(h)水酸基、(i)ヒドロキシ (C1～4)

5 アルキル、

R^{20D}は水素原子、C1～4アルキル、-SO₂ (C1～4) アルキル、またはC2～5アシルを表わし、

R^{21D}は水素原子またはC1～4アルキルを表わし、

Cyc1^DはC1～6アルキル、C1～6アルコキシ、C1～6アルキルチオ、

10 C2～6アルケニル、C2～6アルキニル、ハロゲン原子、CHF₂、CF₃、
ニトロおよびシアノから選ばれる基1～4個によって置換されているか、あるいは無置換のC3～7の単環炭素環、または3～7員の単環複素環を表わし、

B^D環はC3～12の単環あるいは二環の炭素環、または3～12員の単環あ

15 るいは二環の複素環を表わし、

R^{2D}はC1～6アルキル、C1～6アルコキシ、C1～6アルキルチオ、C2～6アルケニル、C2～6アルキニル、ハロゲン原子、CHF₂、CF₃、
ニトロ、シアノ、フェニルまたはオキソを表わし、

m^Dは0、1または2を表わし、

20 -D-R^{3D}が-A^D-R^{1D}に対してB^D環にオルト位で結合する場合は、n^D
は1または2を表わし、

-D-R^{3D}が-A^D-R^{1D}に対してB^D環にオルト位以外の位置で結合する場合は、n^Dは0、1または2を表わし、

Q^Dは(1)(i)-(C1～4アルキレン、C2～4アルケニレンまたはC2～
25 4アルキニレン) -Cyc2^D、

(ii)-(C1～4アルキレン) -Z^D-Cyc3^D、

- (iii) $-NR^{24D}R^{25D}$ 、 $-S(O)_pR^{26D}$ 、シアノ、 $-NR^{23D}COR^{27D}$ 、 $-NR^{23D}SO_2R^{28D}$ 、および $-NR^{23D}CONR^{24D}R^{25D}$ から選ばれる基によって置換されている C 1 ~ 4 アルキル、
- (iv) C 1 ~ 4 アルコキシ (C 1 ~ 4) アルコキシ、 $-NR^{23D}COR^{27D}$ 、 $-COR^{28D}$ 、 $-OSO_2R^{28D}$ 、 $-NR^{23D}SO_2R^{28D}$ 、および $-NR^{23D}CONR^{24D}R^{25D}$ から選ばれる基、
- (v) 1 ~ 5 個の R^{30D} で置換されており、かつそのうち 1 個の R^{30D} は必ず環の 1 位以外の位置に置換している C 3 ~ 7 の単環炭素環、または 3 ~ 6 員の単環複素環、
- 10 (vi) 1 ~ 5 個の R^{30D} で置換されているかあるいは無置換の C 8 ~ 15 の単環、二環あるいは三環の炭素環、または 7 ~ 15 員の単環、二環あるいは三環の複素環、
- (vii) $-T^D-Cyc5^D$ 、
- (viii) $-L^D-Cyc6-1^D$ 、 $-L^D-(C3\sim6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-L^D-Cyc6-2^D$ 、および $-L^D-(C1\sim4 \text{ アルキレン})_q-Cyc6-3^D$ から選ばれる基 (基中、C 3 ~ 6 シクロアルキルは 1 ~ 5 個の R^{30D} によって置換されているかあるいは無置換である。)、
- (2) (i) フェノキシ、
- 20 (ii) ベンジルオキシ、
- (iii) ヒドロキシ (C 1 ~ 4) アルキル、
- (iv) C 1 ~ 4 アルコキシ (C 1 ~ 4) アルキル、または
- (v) $-(C1\sim4 \text{ アルキレン})-O-$ ベンジル、または
- (3) (i) C 2 ~ 6 アルケニル、
- 25 (ii) C 2 ~ 6 アルキニル、
- (iii) 1 ~ 3 個のハロゲン原子によって置換されている C 1 ~ 6 アルキル、

- (iv)シアノ、
 (v)ニトロ、
 (vi) $-\text{NR}^{33\text{D}}\text{R}^{34\text{D}}$ 、
 (vii) $-\text{CONR}^{33\text{D}}\text{R}^{34\text{D}}$ 、
 5 (viii) $-\text{S}(\text{O})_{\text{pD}}-(\text{C}1\sim4)$ アルキニル、
 (ix) $-\text{S}(\text{O})_{\text{pD}}-\text{CHF}_2$ 、
 (x) $-\text{S}(\text{O})_{\text{pD}}-\text{NR}^{33\text{D}}\text{R}^{34\text{D}}$ 、
 (xi) $-\text{O}-(\text{C}3\sim6)$ アルキニル、
 (xii) $-\text{O}-\text{CHF}_2$ 、または
 10 (xiii) $\text{C}3\sim7$ シクロアルキルを表わし、
 $\text{R}^{22\text{D}}$ は水素原子、 $\text{C}1\sim4$ アルキル、 $-\text{SO}_2-(\text{C}1\sim4)$ アルキルまたは
 $\text{C}2\sim5$ アシルを表わし、
 $\text{R}^{23\text{D}}$ は水素原子、 $\text{C}1\sim4$ アルキル、フェニルまたはフェニル ($\text{C}1\sim4$)
 アルキルを表わし、
 15 $\text{R}^{24\text{D}}$ および $\text{R}^{25\text{D}}$ はそれぞれ独立して、水素原子、 $\text{C}1\sim4$ アルキル、 $\text{Cyc}4^{\text{D}}$ または
 ($\text{C}1\sim4$ アルキレン) $-\text{Cyc}4^{\text{D}}$ を表わし、
 $\text{R}^{26\text{D}}$ は $\text{C}1\sim4$ アルキルまたは $\text{Cyc}4^{\text{D}}$ を表わし、
 $\text{R}^{27\text{D}}$ は水素原子、 $\text{C}1\sim4$ アルキル、 $-\text{OR}^{29\text{D}}$ または $\text{Cyc}4^{\text{D}}$ を表わし、
 $\text{R}^{28\text{D}}$ は $\text{C}1\sim4$ アルキル、 $\text{Cyc}4^{\text{D}}$ または $-(\text{C}1\sim4$ アルキレン) $-\text{C}$
 20 $\text{yc}4^{\text{D}}$ を表わし、
 $\text{R}^{29\text{D}}$ は水素原子、 $\text{C}1\sim4$ アルキル、 $\text{Cyc}4^{\text{D}}$ または ($\text{C}1\sim4$ アルキレ
 ン) $-\text{Cyc}4^{\text{D}}$ を表わし、
 $\text{R}^{30\text{D}}$ は $\text{C}1\sim8$ アルキル、 $\text{C}1\sim8$ アルコキシ、 $\text{C}1\sim8$ アルキルチオ、ハ
 ロゲン原子、 CF_3 、 OCF_3 、 SCF_3 、 CHF_2 、 OCHF_2 、 SCHF_2 、
 25 水酸基、シアノ、ニトロ、 $-\text{NR}^{31\text{D}}\text{R}^{32\text{D}}$ 、 $-\text{CONR}^{31\text{D}}\text{R}^{32\text{D}}$ 、ホルミ
 ル、 $\text{C}2\sim5$ アシル、ヒドロキシ ($\text{C}1\sim4$) アルキル、 $\text{C}1\sim4$ アルコキ

シ (C 1 ~ 4) アルキル、C 1 ~ 4 アルキルチオ (C 1 ~ 4) アルキル、
 (C 1 ~ 4 アルキレン) -CONR^{31D}R^{32D}、-SO₂ (C 1 ~ 4) アルキ
 ル、-NR^{23D}CO- (C 1 ~ 4) アルキル、-NR^{23D}SO₂- (C 1 ~ 4)
 アルキル、ベンゾイル、オキソ、C 3 ~ 7 の単環炭素環、3 ~ 7 員の単環複
 5 素環、- (C 1 ~ 4 アルキレン) -NR^{31D}R^{32D}、-M^D- (C 3 ~ 7 の単
 環炭素環) または -M^D- (3 ~ 7 員の単環複素環) を表わし、

R^{30D}中のC 3 ~ 7 の単環炭素環および3 ~ 7 員の単環複素環は、1 ~ 5 個の
 以下の(a)~(l)に示す基によって置換されているかあるいは無置換の

- (a)C 1 ~ 6 アルキル、(b)C 2 ~ 6 アルケニル、(c)C 2 ~ 6 アルキニル、(d)C
 10 1 ~ 6 アルコキシ、(e)C 1 ~ 6 アルキルチオ、(f)ハロゲン原子、(g)CHF₂、
 (h)CF₃、(i)ニトロ、(j)シアノ、(k)水酸基、(l)アミノ；

M^Dは-O-、-S-、C 1 ~ 4 アルキレン、-O- (C 1 ~ 4 アルキレン)
 -、-S- (C 1 ~ 4 アルキレン) -、- (C 1 ~ 4 アルキレン) -O-、
 または- (C 1 ~ 4 アルキレン) -S-を表わし、

- 15 R^{31D}およびR^{32D}はそれぞれ独立して、水素原子またはC 1 ~ 4 アルキルを
 表わし、

Cyc 2^Dは1 ~ 5 個のR^{30D}によって置換されているかあるいは無置換のC
 3 ~ 15 の単環、二環あるいは三環の炭素環、または3 ~ 15 員の単環、二
 環あるいは三環の複素環を表わし、

- 20 Z^Dは-O-、-S (O)_{pD}、-NR^{22D}、-NR^{23D}CO-、-NR²³
^DSO₂、-NR^{22D}- (C 1 ~ 4 アルキレン) -、-S (O)_{pD}- (C 1
 ~ 4 アルキレン) -、-O- (C 2 ~ 4 アルキレン) -、-NR^{23D}CO- (C
 1 ~ 4 アルキレン)、または-NR^{23D}SO₂- (C 1 ~ 4 アルキレン) を表
 わし、

- 25 p^Dは0、1 または2を表わし、

Cyc 3^Dは1 ~ 5 個のR^{30D}によって置換されているかあるいは無置換のC

- 3～15の単環、二環あるいは三環の炭素環、または3～15員の単環、二環あるいは三環の複素環を表わし、
- Cyc 4^Dは1～5個のR^{30D}によって置換されているかあるいは無置換のC 3～12の単環あるいは二環の炭素環、または3～12員の単環あるいは二環の複素環を表わし、
- 5 T^Dは—O—、—NR^{22D}—、—O—(C 1～4アルキレン)—、—S(O)_D—(C 1～4アルキレン)—、または—NR^{22D}—(C 1～4アルキレン)—を表わし、
- Cyc 5^Dは1～5個のR^{30D}によって置換されているかあるいは無置換の3～15員の単環、二環あるいは三環の複素環を表わし、
- 10 q^Dは0または1を表わし、
- L^Dは—O—または—NR^{23D}—を表わし、
- Cyc 6—1^Dは、必ず1個以上のR^{30D}で置換されているフェニルまたはベンジルを表わし、
- 15 Cyc 6—2^Dは、1～5個のR^{30D}によって置換されているかあるいは無置換のC 3～6の単環炭素環を表わし、
- Cyc 6—3^Dは、1～5個のR^{30D}によって置換されているかあるいは無置換のC 7～15の単環、二環または三環式炭素環を表わし、
- R^{33D}およびR^{34D}はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～4アルキル、フェニルまたはベンジルを表わすか、あるいは
- 20 NR^{33D}R^{34D}として1個の窒素原子、またはその他に窒素原子、酸素原子あるいは硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1個含有していてもよい3～6員の単環複素環を表わし、
- D^Dは、(1)炭素原子、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子1または2員からなる連結鎖であり、その鎖中に二重結合または三重結合を含んでいてもよく、また連結鎖は1～4個のR^{40D}で置換されていてもよく、
- 25

(2) 炭素原子、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子 3 ～ 6 員からなる連結鎖であり、その鎖中に二重結合または三重結合を含んでいてもよく、また連結鎖は 1 ～ 12 個の R^{40D} で置換されていてもよく、さらに R^{3D} が結合している同じ原子に置換している R^{40D} は、 R^{3D} の置換基である R^{42D} と一緒になって、 $-(CH_2)_{yD}-$ (基中、 y^D は 1 ～ 4 を表わす。) を形成しても構わない、または

(3) 炭素原子、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子 7 ～ 10 員からなる連結鎖であり、その鎖中に二重結合または三重結合を含んでいてもよく、また連結鎖は 1 ～ 20 個の R^{40D} で置換されていてもよく、さらに R^{3D} が結合している同じ原子に置換している R^{40D} は、 R^{3D} の置換基である R^{42D} と一緒になって、 $-(CH_2)_{yD}-$ を形成してもよい、
 R^{40D} は、(a) C 1 ～ 8 アルキル、(b) C 2 ～ 8 アルケニル、(c) C 2 ～ 8 アルキニル、(d) オキシ、(e) ハロゲン原子、(f) CF_3 、(g) 水酸基、(h) C 1 ～ 6 アルコキシ、(i) C 2 ～ 6 アルケニルオキシ、(j) C 2 ～ 6 アルキニルオキシ、(k) OCF_3 、(l) $-S(O)_{pD}-$ (C 1 ～ 6) アルキル、(m) $-S(O)_{pD}-$ (C 2 ～ 6) アルケニル、(n) $-S(O)_{pD}-$ (C 2 ～ 6) アルキニル、(o) C 2 ～ 5 アシル、(p) $Cyc9^D$ 、(q) C 1 ～ 4 アルコキシ (C 1 ～ 4) アルコキシ、(r) ハロゲン原子、 CF_3 、 OCF_3 、水酸基、シアノ、C 1 ～ 4 アルコキシ、 $-S(O)_{pD}-$ (C 1 ～ 6) アルキル、 $Cyc9^D$ 、および C 1 ～ 4 アルコキシ (C 1 ～ 4) アルコキシから選ばれる基 1 または 2 個で置換されている C 1 ～ 8 アルキル、C 2 ～ 8 アルケニルまたは C 2 ～ 8 アルキニルを表わすか、あるいは 2 個の R^{40D} はそれらが結合している連結鎖の原子と一緒にあって、C 3 ～ 15 単環、二環あるいは三環の炭素環または O、S、 SO_2 、および N から選ばれるヘテロ原子を 1 または 2 個含有する 3 ～ 15 員の単環、二環あるいは三環の複素環を表わし、また該炭素環および複素環は C 1 ～ 4 アルキル、C 1 ～ 4 アルコキシ、C 2 ～ 5 アシル、 SO_2 (C 1 ～ 4 アルキル)、フェニル、

およびフェニル (C 1 ~ 4) アルキルから選ばれる基 1 ~ 3 個で置換されているかあるいは無置換の C 3 ~ 6 の単環炭素環、または 3 ~ 6 員の単環複素環を表わし、

C y c 9^Dは 1 ~ 5 個の R^{41D}で置換されているかあるいは無置換の C 3 ~ 6 の単環炭素環、または 3 ~ 6 員の単環複素環を表わし、

5 R^{41D}は C 1 ~ 4 アルキル、C 1 ~ 4 アルコキシ、C 1 ~ 4 アルキルチオ、C 1 ~ 4 アルコキシ (C 1 ~ 4) アルキル、ハロゲン原子、CF₃、OCF₃、SCF₃、水酸基、シアノ、ホルミル、C 2 ~ 5 アシル、-SO₂- (C 1 ~ 4) アルキル、-NR^{23D}CO- (C 1 ~ 4) アルキル、ベンゾイルまたはオキソを表わし、

10 R^{3D}は、(1) C 1 ~ 6 アルキル、または
(2) 1 ~ 5 個の R^{42D}で置換されているかあるいは無置換の C 3 ~ 1 5 の単環、二環あるいは三環の炭素環、または 3 ~ 1 5 員の単環、二環あるいは三環の複素環を表わし、

R^{42D}は、(a) C 1 ~ 6 アルキル、(b) C 1 ~ 6 アルコキシ、(c) C 1 ~ 6 アルキルチオ、(d) ハロゲン原子、(e) シアノ、(f) CF₃、(g) CHF₂、(h) OCF₃、(i) OCHF₂、(j) SCF₃、(k) -NR^{43D}R^{44D}、(l) -SO₂R^{45D}、(m) -NR^{46D}COR^{47D}、(n) 水酸基、(o) オキソ、(p) C 1 ~ 4 アルコキシ (C 1 ~ 4) アルキル、(q) C y c 1 0^D、(r) C 1 ~ 6 アルキレン-C y c 1 0^D、(s) -CO-C y c 1 0^D、(t) -W^D-C y c 1 0^D、(u) - (C 1 ~ 6 アルキレン) -W^D-C y c 1 0^D、(v) -W^D- (C 1 ~ 6 アルキレン) -C y c 1 0^D、または (w) - (C 1 ~ 6 アルキレン) -W^D- (C 1 ~ 6 アルキレン) -C y c 1 0^Dを表わし、

R^{43D}および R^{44D}はそれぞれ独立して、水素原子または C 1 ~ 4 アルキルを表わし、

25 R^{45D}は C 1 ~ 4 アルキルを表わし、

R^{46D}は水素原子または C 1 ~ 4 アルキルを表わし、

R^{47D} は水素原子またはC 1～4 アルキルを表わし、

C y c 1 0^Dは以下の(a)～(j)に示す置換基から選ばれる 1～5 個の基で置換されているか、あるいは無置換のC 3～1 2 の単環もしくは二環の炭素環、または3～1 2 員の単環もしくは二環の複素環を表わし：

- 5 (a)C 1～4 アルキル、(b)C 2～5 アシル、(c)C 1～4 アルコキシ、(d)ハロゲン原子、(e)水酸基、(f)ニトロ、(g)シアノ、(h)アミン、(i)C F₃、(j)O C F₃、
W^Dは—O—、—S (O)_{pD}—または—NR^{48D}—を表わし、

R^{48D}は水素原子またはC 1～4 アルキルを表わす。) で示される化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグが用いられる。

- 10 好ましくは、WO03/16254 号明細書中に記載された実施例化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグが用いられる。具体的には

(1) (2 E) — 3 — (2 — (2 — (2, 5, 7, 8 — テトラメチル — 6 — ヒドロキシクロマン — 2 — イル) エトキシ) — 4 — ヒドロキシメチルフェニル)

- 15 — 2 — プロペン酸、

(2) (2 E) — 3 — (2 — (2 — (ナフタレン — 2 — イル) エトキシ) — 4 — ベンジルオキシフェニル) — 2 — プロペン酸、

(3) 3 — (2 — (2 — (ナフタレン — 2 — イル) エトキシ) — 4 — フェノキシフェニル) プロパン酸、

- 20 (4) 3 — (2 — (2 — (ナフタレン — 2 — イル) エトキシ) — 4 — ヒドロキシメチルフェニル) プロパン酸、

(5) 3 — (2 — (2 — (ナフタレン — 2 — イル) エトキシ) — 4 — (1 — ヒドロキシ — 1 — メチルエチル) フェニル) プロパン酸、

(6) 3 — (2 — ((1 R) — 1 — (ナフタレン — 1 — イル) エチル) カルバモイル) — 4 — フェノキシフェニル) プロパン酸、

- 25

(7) 3 — (2 — ((3 — メチル — 1 — フェニルプロチル) カルバモイル) — 4 —

- ベンジルオキシフェニル) プロパン酸、
- (8) 3- (2- ((3-メチル-1-フェニルブチル) カルバモイル) -4-
ベンジルオキシメチルフェニル) プロパン酸、
- (9) 3- (2- ((3-メチル-1-フェニルブチル) カルバモイル) -4-
5 シクロプロピルメトキシメチルフェニル) プロパン酸、
- (10) 2- (2- ((4-メチル-2- (ナフタレン-1-イル) ペンタノイル)
アミノ) -4-ヒドロキシメチルベンジル) 安息香酸、
- (11) 2- (2- ((4-メチル-2- (ナフタレン-1-イル) ペンタノイル)
アミノ) -4-メトキシメチルベンジル) 安息香酸、
- 10 (12) 4- (2- ((2- (ナフタレン-1-イル) プロパノイル) アミノ) -
4-ヒドロキシメチルフェニル) ブタン酸、
- (13) 4- (2- ((2- (ナフタレン-1-イル) プロパノイル) アミノ) -
4-メトキシメチルフェニル) ブタン酸、
- (14) 4- (2- ((2- (ナフタレン-1-イル) プロパノイル) アミノ) -
15 4-ベンジルオキシフェニル) ブタン酸、
- (15) 4- (2- ((2- (ナフタレン-1-イル) プロパノイル) アミノ) -
4-フェノキシフェニル) ブタン酸、
- (16) 3- (2- ((4-メチル-2-フェニルペンタノイル) アミノ) -4-
フェノキシフェニル) プロパン酸、
- 20 (17) 4- (2- ((4-メチル-2- (ナフタレン-1-イル) ペンタノイル)
アミノ) -4-フェノキシフェニル) ブタン酸、
- (18) 4- (2- ((4-メチル-2-フェニルペンタノイル) アミノ) -4-
フェノキシフェニル) ブタン酸、
- (19) 4- (2- ((2- (ナフタレン-1-イル) プロパノイル) アミノ) -
25 4-ベンジルオキシメチルフェニル) ブタン酸、
- (20) N- (3, 4-ジフルオロフェニルスルホニル) -3- (2- (2- (ナ

- フタレン-2-イル) エトキシ) -4-フェノキシフェニル) プロパンアミ
ド、
- (21) N-(3, 4-ジフルオロフェニルスルホニル) -3-(2-(2-(ナ
フタレン-2-イル) エトキシ) -4-ヒドロキシメチルフェニル) プロパ
ンアミド、
- (22) N-(3, 4-ジフルオロフェニルスルホニル) -3-(2-(2-(ナ
フタレン-2-イル) エトキシ) -4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチ
ル) フェニル) プロパンアミド、
- (23) 3-(2-(3-メチル-1-フェニルブチル) カルバモイル) -4-
メトキシメチルフェニル) プロパン酸、
- (24) N-(3, 4-ジフルオロフェニルスルホニル) -3-(2-(3-メ
チル-1-フェニルブチル) カルバモイル) -4-メトキシメチルフェニル)
プロパンアミド、
- (25) 3-(2-(3-メチル-1-(3, 5-ジメチルフェニル) ブチル)
カルバモイル) -4-ベンジルオキシフェニル) プロパン酸、
- (26) 3-(2-(ナフタレン-1-イルメチルカルバモイル) -4-フェノキ
シフェニル) プロパン酸、
- (27) 3-(2-(1-(ナフタレン-2-イル) エチルカルバモイル) -4-
フェノキシフェニル) プロパン酸、
- (28) 3-(2-(3-メチル-1-(ナフタレン-1-イル) ブチル) カル
バモイル) -4-フェノキシフェニル) プロパン酸、
- (29) 3-(2-(4-メチル-2-フェニルペンチル) カルバモイル) -4-
フェノキシフェニル) プロパン酸、
- (30) 3-(2-(1R)-1-フェニルエチルカルバモイル) -4-フェノ
キシフェニル) プロパン酸、
- (31) 4-(2-(1R)-1-(ナフタレン-1-イル) エチルカルバモイ

- ル) - 4-フェノキシフェニル) ブタン酸、
- (32) 3 - (2 - ((1R) - 1 - (4-メチルフェニル) エチルカルバモイル) - 4-フェノキシフェニル) プロパン酸、
- (33) 3 - (2 - (1 - (4-フルオロフェニル) エチルカルバモイル) - 4-フェノキシフェニル) プロパン酸、
- 5 (34) 3 - (2 - ((1R) - 1-インダン-1-イル) カルバモイル-4-フェノキシフェニル) プロパン酸、
- (35) 3 - (2 - (1-メチル-3-フェニルプロピル) カルバモイル-4-フェノキシフェニル) プロパン酸、
- 10 (36) 3 - (2 - ((1R) - 1 - (4-ニトロフェニル) エチルカルバモイル) - 4-フェノキシフェニル) プロパン酸、
- (37) 3 - (2-ジフェニルメチルカルバモイル-4-フェノキシフェニル) プロパン酸、
- (38) 3 - (2 - ((3-メチル-1 - (3, 5-ジメチルフェニル) ブチル) カルバモイル) - 4-フェノキシフェニル) プロパン酸、
- 15 (39) 3 - (2 - ((1R) - 1-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) カルバモイル-4-フェノキシフェニル) プロパン酸、
- (40) 3 - (2 - ((1R) - 1 - (1, 1'-ビフェニル-4-イル) エチルカルバモイル) - 4-フェノキシフェニル) プロパン酸、
- 20 (41) 3 - (2 - (シアノフェニルカルバモイル) - 4-フェノキシフェニル) プロパン酸、
- (42) 4 - (2 - ((3-メチル-1 - (3, 5-ジメチルフェニル) ブチル) カルバモイル) - 4-ベンジルオキシフェニル) ブタン酸、
- (43) 4 - (2 - ((3-メチル-1 - (3, 5-ジメチルフェニル) ブチル) カルバモイル) - 4-フェノキシフェニル) ブタン酸、
- 25 (44) 4 - (2 - (3-メチル-1-フェニルブチル) カルバモイル) - 4-フ

- エノキシフェニル) ブタン酸、
- (45) 4- (2- (1- (ナフタレン-1-イル) プロピルカルバモイル) - 4-フェノキシフェニル) ブタン酸、
- (46) 4- (2- (1- (ナフタレン-1-イル) ブチルカルバモイル) - 4-フェノキシフェニル) ブタン酸、
- 5 (47) 4- (2- ((3-メチル-1- (ナフタレン-1-イル) ブチル) カルバモイル) - 4-フェノキシフェニル) ブタン酸、
- (48) 4- (2- ((3-メチル-1- (4-フルオロ-3-メチルフェニル) ブチル) カルバモイル) - 4-フェノキシフェニル) ブタン酸、
- 10 (49) 3- (2- ((1R) - 3-メチル-1- (3, 5-ジメチルフェニル) ブチル) カルバモイル) - 4-フェノキシフェニル) プロパン酸、
- (50) 3- (2- ((4- (3, 5-ジメチルフェニル) パーヒドロピラン-4-イル) カルバモイル) - 4-フェノキシフェニル) プロパン酸、
- (51) 3- (2- ((4- (3, 5-ジメチルフェニル) パーヒドロピラン-4-イル) カルバモイル) - 4-ベンジルオキシフェニル) プロパン酸、
- 15 (52) 3- (2- ((1R) - 3-メチル-1- (3, 5-ジメチルフェニル) ブチル) カルバモイル) - 4-ベンジルオキシフェニル) プロパン酸、
- (53) 3- (2- ((4- (ナフタレン-1-イル) パーヒドロピラン-4-イル) カルバモイル) - 4-フェノキシフェニル) プロパン酸、
- 20 (54) 4- (2- ((4- (ナフタレン-1-イル) パーヒドロピラン-4-イル) カルバモイル) - 4-フェノキシフェニル) ブタン酸、
- (55) 4- (2- ((4- (3, 5-ジメチルフェニル) パーヒドロピラン-4-イル) カルバモイル) - 4-フェノキシフェニル) ブタン酸、
- (56) 2- (2- ((3-メチル-1- (3, 5-ジメチルフェニル) ブチル) カルバモイル) - 4-ベンジルオキシフェノキシ) 酢酸、それらのメチルエステルもしくはエチルエステル、またはそれらの塩が挙げられる。
- 25

より好ましい化合物として、

- (1) 4- (2- (ナフタレン-1-イル) カルボニルアミノ-4-シアノフェニル) ブタン酸、
- (2) 3- (6-シアノ-1- (2- (ナフタレン-1-イル) プロピオニル) インドール-3-イル) プロパン酸、
- 5 (3) N- (3, 4-ジフルオロフェニルスルホニル) -3- (6-シアノ-1- (1- (ナフタレン-1-イル) エチルカルボニル) インドール-3-イル) プロパンアミド、それらのメチルエステルもしくはエチルエステル、またはそれらの塩が挙げられる。さらに、好ましい化合物として、
- 10 (1) 4- (3-メチル-1-フェニルブチルカルバモイル) -2-ベンゾフランカルボン酸、
- (2) 7- (3-メチル-1-フェニルブチルカルバモイル) -2-ベンゾフランカルボン酸、
- (3) 2- (7- (3-メチル-1-フェニルブチルカルバモイル) インドール-1-イル) 酢酸、
- 15 (4) 2- (7- (3-メチル-1-フェニルブチルカルバモイル) インドール-3-イル) 酢酸、
- (5) 7- (3-メチル-1-フェニルブチルカルバモイル) ナフタレンカルボン酸、
- 20 (6) 2- (7- (3-メチル-1-フェニルブチルカルバモイル) インドリン-1-イル) 酢酸、
- (7) 3- (7- (3-メチル-1-フェニルブチルカルバモイル) インドリン-1-イル) プロパン酸、
- (8) 3- (8- (3-メチル-1-フェニルブチルカルバモイル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル) プロパン酸、
- 25 (9) 2- (8- (3-メチル-1- (3, 5-ジメチルフェニル) ブチルカル

- バモイル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル) 酢酸、
- (10) 2- (7- ((3-メチル-1- (3, 5-ジメチルフェニル) ブチル) カルバモイル) インドリン-1-イル) 酢酸、
- (11) 8- (3-メチル-1- (3, 5-ジメチルフェニル) ブチルカルバモイ
5 ル) - 2-ナフタレンカルボン酸、
- (12) 7- (3-メチル-1- (3, 5-ジメチルフェニル) ブチルカルバモイ
ル) - 2-ベンゾフランカルボン酸、
- (13) 2- (7- (3-メチル-1- (3, 5-ジメチルフェニル) ブチルカル
バモイル) ベンゾフラン-2-イル) 酢酸、
- 10 (14) 7- ((2- (ナフタレン-1-イル) アセチル) アミノ) - 2-ベンゾ
フランカルボン酸、
- (15) 7- ((2- (ナフタレン-1-イル) プロパノイル) アミノ) - 2-ベ
ンゾフランカルボン酸、
- (16) 7- ((4-メチル-2- (ナフタレン-1-イル) ペンタノイル) アミ
15 ノ) - 2-ベンゾフランカルボン酸、
- (17) 2- (1- (2- (ナフタレン-1-イル) プロピオニル) インドール-
3-イル) 酢酸、
- (18) 2- (2-メチル-1- (2- (ナフタレン-1-イル) プロピオニル)
インドール-3-イル) 酢酸、
- 20 (19) 3- (1- (2- (ナフタレン-1-イル) プロピオニル) インドール-
3-イル) プロパン酸、
- (20) 3- (2-メチル-1- (2- (ナフタレン-1-イル) プロピオニル)
インドール-3-イル) プロパン酸、
- (21) N- (3, 4-ジフルオロフェニルスルホニル) - 2- (1- (1- (ナ
25 フタレン-1-イル) エチルカルボニル) インドール-3-イル) 酢酸アミ
ド、

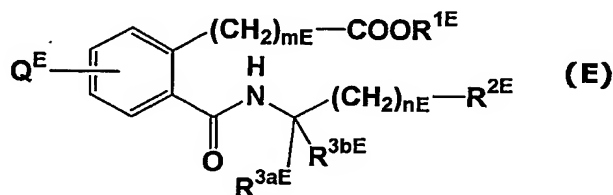
- (22)N-(3, 4-ジフルオロフェニルスルホニル)-2-(2-メチル-1-(1-(ナフタレン-1-イル)エチルカルボニル)インドール-3-イル)酢酸アミド、
- (23)N-(3, 4-ジフルオロフェニルスルホニル)-3-(1-(1-(ナフタレン-1-イル)エチルカルボニル)インドール-3-イル)プロパンアミド、それらのメチルエステルもしくはエチルエステル、またはそれらの塩が挙げられる。

同様に、好ましい化合物として、

- (1)(2E)-3-(2-(6-フェノキシヘキシルオキシ)-4-(イミダゾール-1-イルメチル)フェニル)-2-プロペン酸、
- (2)3-(2-(6-フェニルヘキシルオキシ)-4-(ピラゾール-1-イルメチル)フェニル)プロパン酸、
- (3)N-(3, 4-ジフルオロフェニルスルホニル)-3-(2-(6-フェニルヘキシルオキシ)-4-(ピラゾール-1-イルメチル)フェニル)プロパンアミド、それらのメチルエステルもしくはエチルエステル、またはそれらの塩が挙げられ、より好ましい化合物として、
- (1)(2E)-3-(2-(2-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)-4-フェニルカルバモイルフェニル)-2-プロペン酸、
- (2)4-(2-(2-(ナフタレン-1-イル)プロパノイル)アミノ)-4-フェニルフェニル)ブタン酸、
- (3)4-(2-(2-(ナフタレン-1-イル)プロパノイル)アミノ)-4-ベンジルカルバモイルフェニル)ブタン酸、
- (4)4-(2-(2-(ナフタレン-1-イル)プロパノイル)アミノ)-4-フェニルカルバモイルフェニル)ブタン酸、
- (5)3-(2-(3-メチル-1-フェニルブチル)カルバモイル)-4-シアノフェニル)プロパン酸、

- (6) N- (3, 4-ジフルオロフェニルスルホニル) - 3 - (4-シアノ-2-
- ((3-メチル-1-フェニルブチル) カルバモイル) フェニル) プロパ
ンアミド、
- (7) 3 - (2 - ((3-メチル-1-フェニルブチル) カルバモイル) - 4 -
5 ジベンジルアミノフェニル) プロパン酸、
- (8) 3 - (2 - ((3-メチル-1-フェニルブチル) カルバモイル) - 4 -
ベンジルアミノフェニル) プロパン酸、
- (9) 3 - (2 - ((3-メチル-1- (3, 5-ジメチルフェニル) ブチル)
カルバモイル) - 4 -ベンジルアミノフェニル) プロパン酸、
- 10 (10) 3 - (2 - ((3-メチル-1- (3, 5-ジメチルフェニル) ブチル)
カルバモイル) - 4 - (N-ベンジル-N-メチルアミノ) フェニル) プロ
パン酸、
- (11) 3 - (2 - (2 - (ナフタレン-2-イル) エトキシ) - 4 - (N-フェ
ニルカルバモイル) フェニル) プロパン酸、
- 15 (12) 3 - (2 - ((3-メチル-1- (3, 5-ジメチルフェニル) ブチル)
カルバモイル) - 4 -フェニルカルバモイルフェニル) プロパン酸、
- それらのメチルエステルもしくはエチルエステル、またはそれらの塩が挙げ
られる。

さらに、EP₃アンタゴニストとして、好ましくは一般式 (E)



20

(式中、R^{1E}は水素原子またはC 1～4アルキルを表わし、
R^{2E}は無置換あるいはC 1～4アルキルおよびハロゲン原子から選ばれる1
～2個の基で置換されているフェニル、ナフチル、ベンゾフラニル、または

ベンゾチエニルを表わし、

Q^E は (i) $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Cyc 1}^E$ 、(ii) $-\text{CH}_2-\text{Cyc 2}^E$ 、または (iii) $-\text{L}-\text{Cyc 3}$ を表わし、

Cyc 1^E は無置換かあるいは1～2個の R^{4E} で置換されているフェニルまたはピリジルを表わし、

Cyc 2^E は無置換かあるいは1～2個の R^{4E} で置換されているインドリルを表わし、

Cyc 3^E は1～2個の R^{4E} によって置換されているフェニルを表わし、

Lは $-\text{O}-$ または $-\text{NH}-$ を表わし、

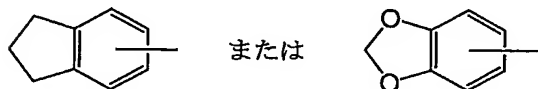
10 R^{3a} と R^{3b} はそれぞれ独立して、水素原子またはC1～4アルキルを表わすか、あるいは

R^{3aE} と R^{3bE} とそれらが結合する炭素原子と一緒にあってテトラヒドロ-2H-ピランを表わし、

mE は2または3を表わし、

15 nE は0、1、または2を表わし、

R^{4E} はC1～4アルキル、C1～4アルキルチオ、ハロゲン原子、またはシアノを表わすか、あるいは Cyc 3^E が2個の R^{4E} によって置換されているフェニルを表わす場合は、2つの R^{4E} 基がフェニルと一緒にあって環



20 を表わしてもよい。)で示される化合物、その塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを用いることができる。

好ましくは、

(1) 3-(4-(2,5-ジフルオロフェノキシメチル)-2-(((1R)-1-(ナフタレン-2-イル)エチル)アミノ)カルボニル)フェニル)

25 プロパン酸、

- (2) 3-(4-(2, 5-ジクロロフェノキシメチル))-2-(((4-(3-メチルフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)カルボニル)フェニル)プロパン酸、
- (3) 3-(4-(2-クロロ-5-メチルフェノキシメチル))-2-(((4-
5 -(3-メチルフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)カルボニル)フェニル)プロパン酸、
- (4) 3-(4-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシメチル))-2-(((4-(3-メチルフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)カルボニル)フェニル)プロパン酸、
- 10 (5) 3-(4-(2, 5-ジフルオロフェノキシメチル))-2-(((4-フェニルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)カルボニル)フェニル)プロパン酸、
- (6) 3-(4-(2, 5-ジクロロフェノキシメチル))-2-(((4-フェニルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)カルボニル)フェニル)
15 ル)プロパン酸、
- (7) 3-(4-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシメチル))-2-(((4-フェニルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)カルボニル)フェニル)プロパン酸、
- (8) 3-(4-(2, 5-ジフルオロフェノキシメチル))-2-(((1R)-
20 -3-メチル-1-(3-メチルフェニル)ブチル)アミノ)カルボニル)フェニル)プロパン酸、
- (9) 3-(4-(3-シアノフェノキシメチル))-2-(((1R)-3-メチル-1-(3-メチルフェニル)ブチル)アミノ)カルボニル)フェニル)プロパン酸、
- 25 (10) 3-(4-(2, 5-ジメチルフェノキシメチル))-2-(((1R)-3-メチル-1-(3-メチルフェニル)ブチル)アミノ)カルボニル)

- フェニル) プロパン酸、
- (11) 3-(4-(2, 5-ジフルオロフェノキシメチル)-2-((4-(ナフタレン-2-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) カルボニル) フェニル) プロパン酸、
- 5 (12) 3-(4-(2, 5-ジメチルフェノキシメチル)-2-((4-(3-メチルフェニル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) カルボニル) フェニル) プロパン酸、
- (13) 3-(4-(3-シアノフェノキシメチル)-2-((4-(ナフタレン-2-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) カルボニル) フェニル) プロパン酸、
- 10 (14) 3-(4-(2, 5-ジメチルフェノキシメチル)-2-((4-(ナフタレン-2-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) カルボニル) フェニル) プロパン酸、
- (15) 3-(4-(5-フルオロインドール-1-イルメチル)-2-(((1R)-1-(3, 5-ジメチルフェニル)-3-メチルブチル) アミノ) カルボニル) フェニル) プロパン酸、
- 15 (16) 3-(4-(2, 4-ジメチルフェノキシメチル)-2-(((1R)-1-(3, 5-ジメチルフェニル)-3-メチルブチル) アミノ) カルボニル) フェニル) プロパン酸、
- (17) 3-(2-((4-(ナフタレン-2-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) カルボニル)-4-フェノキシメチルフェニル) プロパン酸、
- 20 (18) 3-(2-((4-(ナフタレン-2-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) カルボニル)-4-(3-ピリジルオキシメチル) フェニル) プロパン酸、
- 25 (19) 3-(4-(3-クロロフェノキシメチル)-2-((4-(ナフタレ

- ン-2-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) カルボニル) フェニル) プロパン酸、
- (20) 3-(4-(3, 4-ジメチルフェノキシメチル)-2-(((1R)-1-(3, 5-ジメチルフェニル)-3-メチルブチル) アミノ) カルボ
- 5 ニル) フェニル) プロパン酸、
- (21) 3-(4-(2-クロロ-5-フルオロフェノキシメチル)-2-((((1R)-1-(3, 5-ジメチルフェニル)-3-メチルブチル) アミノ) カ
- ルボニル) フェニル) プロパン酸、
- (22) 3-(2-(((1R)-1-(3, 5-ジメチルフェニル)-3-メ
- 10 チルブチル) アミノ) カルボニル)-4-(3-メチルインドール-1-イルメチル) フェニル) プロパン酸、
- (23) 3-(4-(2, 5-ジフルオロフェノキシメチル)-2-(((1R)-1-(ナフタレン-1-イル) エチル) アミノ) カルボニル) フェニル) プロパン酸、
- 15 (24) 3-(4-(2-フルオロ-5-メチルフェノキシメチル)-2-((((1R)-1-(ナフタレン-1-イル) エチル) アミノ) カルボニル) フェニル) プロパン酸、
- (25) 3-(2-(((4-(3, 5-ジメチルフェニル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) カルボニル)-4-(2-フルオロ-5-メ
- 20 チルフェノキシメチル) フェニル) プロパン酸、
- (26) 3-(4-(2-フルオロ-5-メチルフェノキシメチル)-2-(((4-(3-メチルフェニル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) カルボニル) フェニル) プロパン酸、
- (27) 3-(2-(((4-(ベンゾフラン-2-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) カルボニル)-4-(2, 5-ジフルオロフェ
- 25 ノキシメチル) フェニル) プロパン酸、

- (28) 3- (2- (((1 R) -1- (3, 5-ジメチルフェニル) -3-メチルブチル) アミノ) カルボニル) -4- (4-フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) フェニル) プロパン酸、
- 5 (29) 3- (2- (((1 R) -1- (3, 5-ジメチルフェニル) -3-メチルブチル) アミノ) カルボニル) -4- ((2-メチルピリジン-3-イル) オキシメチル) フェニル) プロパン酸、
- (30) 3- (2- (((1 R) -1- (3, 5-ジメチルフェニル) -3-メチルブチル) アミノ) カルボニル) -4- ((2-メチルピリジン-5-イル) オキシメチル) フェニル) プロパン酸、
- 10 (31) 3- (4- (3-フルオロフェノキシメチル) -2- ((4- (ナフタレン-2-イル) テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) アミノ) カルボニル) フェニル) プロパン酸、
- (32) 3- (4- (3-メチルフェノキシメチル) -2- ((4- (ナフタレン-2-イル) テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) アミノ) カルボニル) フェニル) プロパン酸、
- 15 (33) 3- (4- (2, 5-ジメチルフェノキシメチル) -2- ((4- (2-フェニルエチル) テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) アミノ) カルボニル) フェニル) プロパン酸、
- (34) 3- (2- ((4- (ベンゾフラン-2-イル) テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) アミノ) カルボニル) -4- (2, 5-ジメチルフェノキシメチル) フェニル) プロパン酸、
- 20 (35) 3- (2- ((4- (ベンゾチオフェン-2-イル) テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) アミノ) カルボニル) -4- (2, 5-ジメチルフェノキシメチル) フェニル) プロパン酸、
- 25 (36) 3- (4- (2, 5-ジフルオロフェノキシメチル) -2- ((4- (2- (2-フルオロフェニル) エチル) テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル

- ル) アミノ) カルボニル) フェニル) プロパン酸、
- (37) 3 - (4 - (2, 5 - ジメチルフェノキシメチル) - 2 - ((4 - (2 - (2 - フルオロフェニル) エチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イ
 ル) アミノ) カルボニル) フェニル) プロパン酸、
- 5 (38) 3 - (4 - (2, 5 - ジメチルフェノキシメチル) - 2 - ((4 - (2 - (4 - フルオロフェニル) エチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イ
 ル) アミノ) カルボニル) フェニル) プロパン酸、
- (39) 3 - (4 - (2, 5 - ジメチルフェノキシメチル) - 2 - ((4 - (2 - (3 - フルオロフェニル) エチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イ
 10 ル) アミノ) カルボニル) フェニル) プロパン酸、
- (40) 3 - (4 - (6 - フルオロインドール - 1 - イルメチル) - 2 - ((4 - (2 - フェニルエチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) アミノ)
 カルボニル) フェニル) プロパン酸、
- (41) 3 - (4 - (6 - フルオロインドール - 3 - イルメチル) - 2 - ((4 - (2 - フェニルエチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) アミノ)
 15 - (2 - フェニルエチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) アミノ)
 カルボニル) フェニル) プロパン酸、
- (42) 3 - (4 - (3 - メチルインドール - 1 - イルメチル) - 2 - ((4 - (2 - フェニルエチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) アミノ)
 カルボニル) フェニル) プロパン酸、
- 20 (43) 3 - (4 - (3 - シアノフェノキシメチル) - 2 - ((4 - (2 - フェ
 ニルエチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) アミノ) カルボニル)
 フェニル) プロパン酸、
- (44) 3 - (4 - (6 - フルオロインドール - 1 - イルメチル) - 2 - ((4 - (4 - (ナフタレン - 2 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) アミ
 25 ノ) カルボニル) フェニル) プロパン酸、
- (45) 3 - (4 - (6 - フルオロインドール - 3 - イルメチル) - 2 - ((4

- (ナフタレン—2—イル) テトラヒドロ—2H—ピラン—4—イル) アミノ) カルボニル) フェニル) プロパン酸、
- (46) 3—(4—(3—メチルインドール—1—イルメチル)—2—((4—(ナフタレン—2—イル) テトラヒドロ—2H—ピラン—4—イル) アミノ) カルボニル) フェニル) プロパン酸、
- 5 (47) 3—(4—(6—フルオロインドール—1—イルメチル)—2—((4—(2—(3—フルオロフェニル) エチル) テトラヒドロ—2H—ピラン—4—イル) アミノ) カルボニル) フェニル) プロパン酸、
- (48) 3—(2—((4—(2—(3—フルオロフェニル) エチル) テトラヒドロ—2H—ピラン—4—イル) アミノ) カルボニル)—4—(3—メチルインドール—1—イルメチル) フェニル) プロパン酸、
- 10 (49) 3—(4—(3—シアノフェノキシメチル)—2—((4—(2—(3—フルオロフェニル) エチル) テトラヒドロ—2H—ピラン—4—イル) アミノ) カルボニル) フェニル) プロパン酸、
- 15 (50) 4—(4—(1, 3—ジオキサインダン—5—イルオキシ)—2—(((1R)—1—(ナフタレン—1—イル) エチル) アミノ) カルボニル) フェニル) ブタン酸、
- (51) 4—(4—(3—メチルフェノキシ)—2—(((1R)—1—(ナフタレン—1—イル) エチル) アミノ) カルボニル) フェニル) ブタン酸、
- 20 (52) 4—(4—(3—シアノフェノキシ)—2—(((1R)—1—(ナフタレン—1—イル) エチル) アミノ) カルボニル) フェニル) ブタン酸、
- (53) 4—(4—(3, 4—ジメチルフェノキシ)—2—(((1R)—1—(ナフタレン—1—イル) エチル) アミノ) カルボニル) フェニル) ブタン酸、
- 25 (54) 4—(4—(インダン—5—イルオキシ)—2—(((1R)—1—(ナフタレン—1—イル) エチル) アミノ) カルボニル) フェニル) ブタン酸、

- (55) 4-(4-(3, 5-ジメチルフェノキシ)-2-(((1R)-1-(ナフタレン-1-イル)エチル)アミノ)カルボニル)フェニル)ブタン酸、
- (56) 4-(4-(3-メチルチオフェノキシ)-2-(((1R)-1-(ナフタレン-1-イル)エチル)アミノ)カルボニル)フェニル)ブタン酸、
- 5 (57) 3-(2-(((1R)-1-(3, 5-ジメチルフェニル)-3-メチルブチル)アミノ)カルボニル)-4-(3-フルオロフェニルアミノ)フェニル)プロパン酸、
- (58) 3-(2-(((1R)-1-(3, 5-ジメチルフェニル)-3-メチルブチル)アミノ)カルボニル)-4-(3-メチルフェニルアミノ)フェニル)プロパン酸、
- 10 (59) 3-(4-(3-シアノフェニルアミノ)-2-(((1R)-1-(3, 5-ジメチルフェニル)-3-メチルブチル)アミノ)カルボニル)フェニル)プロパン酸、
- 15 (60) 3-(4-(3, 5-ジフルオロフェニルアミノ)-2-(((1R)-1-(3, 5-ジメチルフェニル)-3-メチルブチル)アミノ)カルボニル)フェニル)プロパン酸、
- (61) 3-(2-(((1R)-1-(3, 5-ジメチルフェニル)-3-メチルブチル)アミノ)カルボニル)-4-(1, 3-ジオキサインダン-5-イルアミノ)フェニル)プロパン酸、
- 20 (62) 3-(4-(3, 5-ジフルオロフェノキシ)-2-(((1R)-1-(3, 5-ジメチルフェニル)-3-メチルブチル)アミノ)カルボニル)フェニル)プロパン酸、
- (63) 3-(4-(3-シアノフェノキシ)-2-(((1R)-1-(3, 5-ジメチルフェニル)-3-メチルブチル)アミノ)カルボニル)フェニル)プロパン酸、
- 25

- (64) 4- (4- (3, 5-ジメチルフェノキシ) -2- (((1R) -1- (ナフタレン-2-イル) エチル) アミノ) カルボニル) フェニル) ブタン酸、
- 5 (65) 3- (4- (3, 5-ジメチルフェノキシ) -2- (((1R) -1- (ナフタレン-1-イル) エチル) アミノ) カルボニル) フェニル) プロパン酸、
- (66) 3- (4- (3, 5-ジメチルフェノキシ) -2- (((1R) -1- (ナフタレン-2-イル) エチル) アミノ) カルボニル) フェニル) プロパン酸、
- 10 (67) 3- (4- (3, 5-ジメチルフェノキシ) -2- (((1R) -1- (3-メチルフェニル) -3-メチルブチル) アミノ) カルボニル) フェニル) プロパン酸、
- (68) 3- (4- (3-メチルフェニルアミノ) -2- (((4- (ナフタレン-2-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) カルボニル) フェニル) プロパン酸、
- 15 (69) 4- (4- (3-フルオロフェニルアミノ) -2- (((1R) -1- (ナフタレン-1-イル) エチル) アミノ) カルボニル) フェニル) ブタン酸、
- (70) 4- (4- (3-メチルフェニルアミノ) -2- (((1R) -1- (ナフタレン-1-イル) エチル) アミノ) カルボニル) フェニル) ブタン酸、
- 20 (71) 4- (4- (3, 5-ジフルオロフェニルアミノ) -2- (((1R) -1- (ナフタレン-1-イル) エチル) アミノ) カルボニル) フェニル) ブタン酸、
- (72) 4- (4- (1, 3-ジオキサインダン-5-イルアミノ) -2- (((1R) -1- (ナフタレン-1-イル) エチル) アミノ) カルボニル) フェニル) ブタン酸、
- 25

- (73) 4-(4-(3-シアノフェニルアミノ)-2-(((1R)-1-(ナフタレン-1-イル)エチル)アミノ)カルボニル)フェニル)ブタン酸、
- (74) 3-(4-(3,5-ジメチルフェニルアミノ)-2-(((1R)-1-(ナフタレン-1-イル)エチル)アミノ)カルボニル)フェニル)プロパン酸、
- 5 (75) 3-(4-(3,5-ジメチルフェニルアミノ)-2-(((1R)-1-(ナフタレン-2-イル)エチル)アミノ)カルボニル)フェニル)プロパン酸、
- (76) 3-(4-(3,5-ジメチルフェニルアミノ)-2-(((4-(3,5-ジメチルフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)カルボニル)フェニル)プロパン酸、
- 10 (77) 3-(4-(3,5-ジメチルフェニルアミノ)-2-(((4-(3-メチルフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)カルボニル)フェニル)プロパン酸、
- (78) 3-(4-(3,5-ジメチルフェノキシ)-2-(((4-(3-メチルフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)カルボニル)フェニル)プロパン酸、
- 15 (79) 3-(2-(((4-(ベンゾフラン-2-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)カルボニル)-4-(3,5-ジメチルフェノキシ)フェニル)プロパン酸、
- 20 (80) 3-(2-(((4-(ベンゾフラン-2-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)カルボニル)-4-(3,5-ジメチルフェニルアミノ)フェニル)プロパン酸、
- (81) 3-(4-(3,5-ジメチルフェノキシ)-2-(((4-(2-フェニルエチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)カルボニル)フェニル)プロパン酸、
- 25

- (82) 3-(4-(3, 5-ジメチルフェノキシ)-2-((4-(3, 5-ジメチルフェニル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) カルボニル) フェニル) プロパン酸、
- 5 (83) 3-(4-(3, 5-ジメチルフェニルアミノ)-2-((4-(2-フェニルエチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) カルボニル) フェニル) プロパン酸、
- (84) 3-(2-((4-(3, 5-ジメチルフェニル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) カルボニル)-4-(3-メチルフェニルアミノ) フェニル) プロパン酸、
- 10 (85) 3-(2-((4-(ベンゾチオフェン-2-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) カルボニル)-4-(3, 5-ジメチルフェニルアミノ) フェニル) プロパン酸、
- (86) 3-(4-(3, 5-ジメチルフェノキシ)-2-((4-(2-(4-フルオロフェニル) エチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) カルボニル) フェニル) プロパン酸、
- 15 (87) 3-(4-(3, 5-ジメチルフェニルアミノ)-2-((4-(2-(4-フルオロフェニル) エチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) カルボニル) フェニル) プロパン酸、
- (88) 3-(4-(3, 5-ジメチルフェニルアミノ)-2-((4-(2-(2-フルオロフェニル) エチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) カルボニル) フェニル) プロパン酸、
- 20 (89) 3-(4-(3, 5-ジメチルフェノキシ)-2-((4-(2-(2-フルオロフェニル) エチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) カルボニル) フェニル) プロパン酸、または
- 25 (90) 3-(4-(3, 5-ジメチルフェノキシ)-2-((4-(2-(3-フルオロフェニル) エチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ア

ミノ) カルボニル) フェニル) プロパン酸、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを用いることができる。

特に、好ましくは、

- (1) 3- (2- (((1R) -1- (3, 5-ジメチルフェニル) -3-メ
5 チルブチル) アミノ) カルボニル) -4- (5-フルオロ-2-メチルフェ
ノキシメチル) フェニル) プロパン酸、
- (2) 3- (2- (((4- (ベンゾチオフェン-2-イル) テトラヒドロ-2
H-ピラン-4-イル) アミノ) カルボニル) -4- (2, 5-ジフルオロ
フェノキシメチル) フェニル) プロパン酸、
- 10 (3) 3- (4- (2-フルオロ-5-メチルフェノキシメチル) -2- (((1
R) -3-メチル-1- (3-メチルフェニル) ブチル) アミノ) カルボニ
ル) フェニル) プロパン酸、
- (4) 3- (4- (2, 5-ジフルオロフェノキシメチル) -2- (((4- (2
- (3-フルオロフェニル) エチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イ
15 ル) アミノ) カルボニル) フェニル) プロパン酸、
- (5) 3- (4- (3, 5-ジメチルフェニルアミノ) -2- (((4- (ナフ
タレン-2-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) カル
ボニル) フェニル) プロパン酸、
- (6) 3- (2- (((4- (ベンゾチオフェン-2-イル) テトラヒドロ-2
20 H-ピラン-4-イル) アミノ) カルボニル) -4- (3, 5-ジメチルフ
ェノキシ) フェニル) プロパン酸、
- (7) 3- (4- (2, 5-ジフルオロフェノキシメチル) -2- (((4- (2
-フェニルエチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) カル
ボニル) フェニル) プロパン酸、
- 25 (8) 3- (2- (((1R) -1- (3, 5-ジメチルフェニル) -3-メ
チルブチル) アミノ) カルボニル) -4- (3-ピリジルオキシメチル) フ

- エニル) プロパン酸、
- (9) 3-(4-(2-フルオロ-5-メチルフェノキシメチル))-2-(((1 R)-1-(3, 5-ジメチルフェニル)-3-メチルブチル)アミノ)カルボニル)フェニル) プロパン酸、
- 5 (10) 3-(4-(3, 5-ジメチルフェニルアミノ))-2-(((1 R)-1-(3, 5-ジメチルフェニル)-3-メチルブチル)アミノ)カルボニル)フェニル) プロパン酸、
- (11) 3-(4-(6-フルオロインドール-1-イルメチル))-2-(((1 R)-1-(3, 5-ジメチルフェニル)-3-メチルブチル)アミノ)カルボニル)フェニル) プロパン酸、
- 10 (12) 3-(4-(3, 5-ジメチルフェノキシ))-2-((4-(ナフタレン-2-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)カルボニル)フェニル) プロパン酸、
- (13) 4-(4-(3, 5-ジメチルフェニルアミノ))-2-(((1 R)-1-(ナフタレン-1-イル)エチル)アミノ)カルボニル)フェニル)ブタン酸、
- 15 (14) 3-(4-(2-クロロ-5-メチルフェノキシメチル))-2-(((1 R)-3-メチル-1-(3-メチルフェニル)ブチル)アミノ)カルボニル)フェニル) プロパン酸、
- 20 (15) 3-(4-(2, 5-ジフルオロフェノキシメチル))-2-((4-(2-(4-フルオロフェニル)エチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)カルボニル)フェニル) プロパン酸、
- (16) 3-(4-(3, 5-ジメチルフェニルアミノ))-2-(((1 R)-1-(3-メチルフェニル)-3-メチルブチル)アミノ)カルボニル)フェニル) プロパン酸、
- 25 (17) 3-(4-(2-フルオロ-5-メチルフェノキシメチル))-2-((4-

ー (ナフタレンー2ーイル) テトラヒドロー2Hーピランー4ーイル) アミノ) カルボニル) フェニル) プロパン酸、

(18) 3ー (4ー (3, 5ージメチルフェノキシ)ー2ー (((1R)ー1ー (3, 5ージメチルフェニル)ー3ーメチルブチル) アミノ) カルボニル) フェニル) プロパン酸、または

(19) 3ー (4ー (3, 5ージメチルフェニルアミノ)ー2ー ((4ー (2ー (3ーフルオロフェニル) エチル) テトラヒドロー2Hーピランー4ーイル) アミノ) カルボニル) フェニル) プロパン酸、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを用いることができる。

10 [塩]

本発明において用いられる塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩として、アルカリ金属 (カリウム、ナトリウム等) の塩、アルカリ土類金属 (カルシウム、マグネシウム等) の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン (テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス (ヒドロキシメチル) メチルアミン、リジン、アルギニン、NーメチルーDーグルカミン等) の塩が挙げられる。

酸付加塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な酸付加塩として
20 は、塩酸塩、臭化水素塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

25 また、本発明に用いる化合物またはその塩は、公知の方法により、水和物に変換することもできる。

本発明のEP₁アンタゴニストおよびEP₃アンタゴニストの組み合わせによ
ると、蓄尿障害、具体的には膀胱の蓄尿能の異常、膀胱コンプライアンス
の低下、排尿筋の過緊張、膀胱知覚過敏を改善することができる。つまり、
本発明によると蓄尿能の改善、つまり蓄尿量を増加させることができ、膀胱
5 コンプライアンスの改善や排尿筋の過緊張度の改善ができ、さらに膀胱知覚
の正常化に効果があるので、尿意切迫感、膀胱痛、頻尿、夜間頻尿または尿
失禁の予防および／または治療に有効であると考えられる。

またその効果は、EP₁アンタゴニストおよびEP₃アンタゴニストの組み
合わせ、具体的にはEP₁アンタゴニストとEP₃アンタゴニストを併用する
10 こと、もしくはそれらを同一製剤中に含めて用いることで現れる。さらに、
EP₁アンタゴニストとEP₃アンタゴニストが同一化合物、つまりEP₁およ
びEP₃に対してアンタゴニスト作用を有する1化合物であっても構わない。
EP₁アンタゴニストとEP₃アンタゴニストを併用もしくは同一製剤中に含
めて用いる場合、EP₁アンタゴニストとEP₃アンタゴニストの質量比は特
15 に限定されない。

さらにその効果は、低用量、つまり単独投与では十分な効果が見られな
かった量のEP₁アンタゴニストと、低用量、つまり単独投与では十分な効果
が見られなかった量のEP₃アンタゴニストを組み合わせても現れる。このよ
うな事実は容易に予測できない。

20 [本発明に用いられる化合物の製造方法]

本発明に用いられるEP₁アンタゴニストは、前記した(1)～(39)の
各明細書に記載の方法により製造することができる。また、本発明に用いら
れるEP₃アンタゴニストは、前記した(40)～(47)の各明細書に記載
の方法、および国際出願番号PCT/JP2004/001262に記載の方法により製造する
25 ことができる。

[毒性]

本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として使用するために十分安全であることが確認されている。

産業上の利用可能性

5 〔医薬品への適用〕

EP₁アンタゴニストおよびEP₃アンタゴニストの組み合わせ、またはEP₁アンタゴニストとEP₃アンタゴニストが同一である化合物は、蓄尿能の改善作用、膀胱コンプライアンスの改善作用、排尿筋の過緊張の改善作用、膀胱知覚の正常化作用を有する。さらに、EP₁アンタゴニストおよびEP₃アンタゴニストの組み合わせ、またはEP₁アンタゴニストとEP₃アンタゴニストが同一である化合物は、尿意切迫感、膀胱痛、頻尿、夜間頻尿または尿失禁等の症状を呈する尿路疾患の予防および／または治療に有効である。

10

本発明のEP₁アンタゴニストおよびEP₃アンタゴニストの組み合わせ、またはEP₁アンタゴニストとEP₃アンタゴニストが同一である化合物は、

15 さらに

1) その予防および／または治療効果の補完および／または増強、

2) その動態・吸収改善、投与量の低減、

および／または

3) その副作用の軽減のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

20

本発明のEP₁アンタゴニストおよびEP₃アンタゴニストの組み合わせもしくはEP₁アンタゴニストとEP₃アンタゴニストが同一である化合物と、他の薬剤の併用剤は1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、本発明のEP₁アンタゴニストおよびEP₃アンタ

25

- ゴニストの組み合わせもしくはEP₁アンタゴニストとEP₃アンタゴニストが同一である化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、本発明のEP₁アンタゴニストおよびEP₃アンタゴニストの組み合わせもしくはEP₁アンタゴニストとEP₃アンタゴニストが同一である化合物を後に投与してもよい。さらに、本発明が組み合わせの場合は、EP₁アンタゴニストおよびEP₃アンタゴニストのうち、いずれか一方を先に投与し、他の薬剤を投与した後に、EP₁アンタゴニストおよびEP₃アンタゴニストのうちの残りを投与してもよい。また、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。
- 10 本発明のEP₁アンタゴニストおよびEP₃アンタゴニストの組み合わせ、またはEP₁アンタゴニストとEP₃アンタゴニストが同一である化合物の尿意切迫感、膀胱痛、頻尿、夜間頻尿または尿失禁に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、抗コリン薬、三環系抗うつ薬、 α_1 アゴニスト、 α_1 アンタゴニスト、GAB
- 15 Aアゴニスト、抗利尿薬、抗男性ホルモン、黄体ホルモン、NK₁アンタゴニスト、 β_3 アゴニスト、P2Xアンタゴニスト、カリウムチャネルオープナー、LPA、カプサイシン（レシニフェラトキシ）、ムスカリン（M1、M3）アンタゴニスト、5-HT再取込み阻害剤、5-HT_{1A}アンタゴニスト、AChアンタゴニスト、Caチャネルアンタゴニストなどが挙げられる。
- 20 抗コリン剤としては、例えば、塩酸オキシブチニン、塩化ベタネコール、塩酸プロピペリン、臭化プロパンテリン、臭化メチルベナクチジウム、臭化ブチルスコポラミン、酒石酸トルテロジン、塩化トロスピウム、Z-338、K-112166-04、ONO-8025、ダリフェナシン、YM-905などが挙げられる。
- ムスカリン拮抗剤としては、例えば、YM905、ONO-8025などが挙げられる。
- 25 本発明のEP₁アンタゴニストおよびEP₃アンタゴニストの組み合わせもしくはEP₁アンタゴニストとEP₃アンタゴニストが同一である化合物と、

他の薬剤の質量比は特に限定されない。

他の薬剤は、任意の2種以上を組み合わせせて投与してもよい。

また、本発明のEP₁アンタゴニストおよびEP₃アンタゴニストの組み合わせ、またはEP₁アンタゴニストとEP₃アンタゴニストが同一である化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤に
5 物は、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

本発明のEP₁アンタゴニストおよびEP₃アンタゴニストの組み合わせもしくはEP₁アンタゴニストとEP₃アンタゴニストが同一である化合物、またはそれらと他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。
10

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき1mgから1000mgの範囲で1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき0.1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは、静脈内投与）されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与
15 される。

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。
20

EP₁アンタゴニストおよびEP₃アンタゴニストの組み合わせ、EP₁アンタゴニストとEP₃アンタゴニストが同一である化合物、またはEP₁アンタゴニストおよびEP₃アンタゴニストの組み合わせもしくはEP₁アンタゴニストとEP₃アンタゴニストが同一である化合物と他の薬剤の併用剤を投与する際には、例えば、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、
25 非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等が挙げられる。

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質は
5 そのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常
10 法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

15 経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤
20 等を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリ
25 コール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助

- 剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート 80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のための外用剤としては、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リネメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、点眼剤、および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により製造される。

- 10 非経口投与のためその他の剤形としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

[発明の効果]

- 本発明の EP_1 アンタゴニストおよび EP_3 アンタゴニストの組み合わせは、
- 15 蓄尿能の改善作用、膀胱コンプライアンスの改善作用、排尿筋の過緊張の改善作用、膀胱知覚の正常化作用を有し、尿意切迫感、膀胱痛、頻尿または尿失禁等の症状を呈する尿路疾患の予防および／または治療に有効である。

図面の簡単な説明

- 20 第1図は、 3 mg/kg の化合物（1）；3-メチル-4-[6-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]インダネ-5-イルオキシメチル]桂皮酸ナトリウム塩と、 1 mg/kg の化合物（2）；N-(3, 4-ジフルオロフェニルスルホニル)-3-(2-(2-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)-4-(3-シアノフェノキシメチル)フェニル)プロパンアミドのナトリウム塩をそれぞれ単独投与ある
- 25 いは同時投与による有効膀胱容量の被験薬投与前値に対する百分率を示す。

第2図は、3 mg/kgの化合物(1)と、1 mg/kgの化合物(2)をそれぞれ単独投与あるいは同時投与による膀胱コンプライアンスの被験薬投与前値に対する百分率を示す。

第3図は、サルプロストン惹起による過活動膀胱動物モデルにおける、1
5 0 mg/kgの化合物(1)と、30 mg/kgの化合物(5)；3-[4-[(2,5-ジメチルフェノキシ)メチル]-2-({[(1R)-1-(3,5-ジエチルフェニル)-3-メチルブチル]アミノ}カルボニル)フェニル]プロパン酸をそれぞれ単独投与あるいは同時投与した場合の1回排尿量に対する効果を示す。

10 第4図は、酢酸惹起による過活動膀胱動物モデルにおける、10 mg/kgの化合物(1)と、30 mg/kgの化合物(5)をそれぞれ単独投与あるいは同時投与した場合の1回排尿量に対する効果を示す。

発明を実施するための最良の形態

15 以下、実施例、製剤例および試験例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例1：PGE₂膀胱内灌流液時の排尿機能の改善効果

[カテーテルの留置]

20 雌性SD-IGS系ラット(9週齢前後)をペントバルビタールナトリウム(40 mg/kg、i.p.)で麻酔した。下腹部正中切開後、膀胱の頂部を切開した。生理食塩液で満たした膀胱内圧測定用カテーテルを頂部孔より膀胱内に挿入した。カテーテルの他端は、背部皮下で固定した。ピクシリンS500(明治製菓；10 mg力価/0.1 mL蒸留水/ラット)を、殿部の筋肉内に
25 に注入し、6日間以上飼育してからシストメトリーに供した。

[シストメトリーの準備]

- カテーテルを留置して6日間以上飼育したラットをエーテルで麻酔し、総頸静脈内に生理食塩液を満たした薬物投与用カテーテルを留置し、他端を背部より導出した。膀胱カテーテルの先端は三方活栓を介して圧トランスデューサーに接続し、ひずみ圧力用アンプ・レコーダを用いて膀胱内圧を記録した。三方活栓の他端は、インフュージョンポンプに装着した膀胱内注入用シリ
- 5 リンジに接続し、もう一端は生理食塩液を満たした延長チューブと接続し、残尿の排出に使用した。処置を施したラットを麻酔から覚めるまで静置した。

〔実験方法〕

- 処置を施したラットの膀胱内を、 $60 \mu\text{mol/L}$ のプロスタグランジン E_2 を含む生理食塩液（エタノール終濃度0.1%溶液）で、 2.85mL/h の速度で3時間灌流した後、2回の有効膀胱容量の変化率が20%以内であることを確認してから、被験薬を静脈カテーテルから投与した。
- 10

投与前後における有効膀胱容量、膀胱コンプライアンスのパラメーターを読み取り、投与前値に対する百分率で示した。

- 被験薬には、 EP_1 アンタゴニストとしては、 3mg/kg の3-メチル-4-[6-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルホニル)アミノ]インダン-5-イルオキシメチル]桂皮酸ナトリウム塩〔化合物(1)：WO02/72564号に記載の化合物〕を、 EP_3 アンタゴニストとしては 1mg/kg のN-(3,4-ジフルオロフェニルスルホニル)-3-(2-(2-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)-4-(3-シアノフェノキシメチル)フェニル)プロパンアミドナトリウム塩〔化合物(2)：WO03/16254号に記載のN-(3,4-ジフルオロフェニルスルホニル)-3-(2-(2-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)-4-(3-シアノフェノキシメチル)フェニル)プロパンアミドのナトリウム塩〕を用い、これ
- 15
- 20
- 25

その結果、化合物(1)および化合物(2)を併用することによって、そ

れぞれ単独投与による効果比べて、膀胱容量および膀胱コンプライアンスに対する改善効果を増強した（第1図、第2図）。

実施例2：PGE₂誘発の摘出排尿筋収縮に対する抑制効果

- 5 雄性SD-I G S系ラットをペントバルビタール（50mg/kg、i.p.）で麻酔し、頸動脈を切断して放血致死させる。腹部を切開して膀胱を摘出後、混合ガス（95%酸素、5%二酸化炭素）を飽和した氷冷Krebs緩衝液に浸し、膀胱体部を縦方向に切断した短冊状の標本を作製した。作製した膀胱標本は混合ガスで通気したKrebs緩衝液（37℃、5mL）中に約10gの負荷で懸垂した。

標本の張力は、等尺性トランスデューサー（UFER UM-203）およびアンプ（UFER AP-5）を装備したマグヌス装置システム（いわしや岸本医科産業）を用い、データ収集システム（NR-1000、キーエンス）を介してコンピューター上に記録した。

- 15 標本を懸垂して1時間以上経過した後、塩化カリウム（終濃度100mmol/L）を添加し、最大収縮反応を観察した。

- PGE₂（0.3nmol/L～30μmol/L）を累積的に添加し、被験薬処置前のPGE₂の反応を測定した。Krebs緩衝液で洗浄した後、被験薬を処置し、10分後にPGE₂を累積的に添加し、被験薬処置後のPGE₂の20 反応を測定した。

各濃度のPGE₂添加による張力変化を読み取り、薬物処置前のPGE₂の最大反応に対する百分率で判定した。

- 被験薬には、EP₁アンタゴニストとしては、3-メチル-4-[6-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]インダネ-5-イルオキシメチル]桂皮酸[化合物(3)：WO02/72564号に記載の化合物]を、EP₃アンタゴニストとしては、3-(2-((1R)
- 25

- ー 3-メチル-1-(3, 5-ジメチルフェニル)ブチル)カルバモイル)
 ー 4-(2, 5-ジフルオロフェノキシメチル)フェニル)プロパン酸 [化
 合物 (4) : WO03/16254 号に記載の化合物] を用い、これらをそれぞれ単独
 であるいは同時に投与した。
- 5 その結果、化合物 (3) および化合物 (4) を併用することによって、P
 GE₂による排尿筋収縮作用を有意に抑制した。本実験から、化合物 (3) お
 よび化合物 (4) の併用によって、排尿筋の過剰な収縮が改善されることが
 示された。
- 10 実施例 3 : サルプロストン惹起による過活動膀胱に対する抑制効果
 サルプロストン投与の 1 時間前に被験薬を経口投与した。その後、サルプ
 ロストン (0.2mg/kg) を皮下投与した。排尿重量の測定は、尿測定装置
 (ニューロサイエンス) を設置した代謝ケージに動物を入れ、データ収集シ
 ステム (NR-1000, KEYENCE) を用いてハードディスク上に記
 15 録した。サルプロストン投与後から 3 時間の排尿重量を測定し、排尿回数お
 よび 1 回排尿量を評価項目とした。
- 被験薬には、EP₁アンタゴニストとしては、3-メチル-4-[6-[N
 -イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]
 インダン-5-イルオキシメチル]桂皮酸ナトリウム塩 [化合物 (1) :
 20 WO02/72564 号に記載の化合物] を、EP₃アンタゴニストとしては、3-[4
 -[(2, 5-ジメチルフェノキシ)メチル]-2-({[(1R)-1-
 (3, 5-ジエチルフェニル)-3-メチルブチル]アミノ}カルボニル)
 フェニル]プロパン酸 [化合物 (5) : WO03/16254 号に記載の化合物] を用
 い、これらをそれぞれ単独であるいは同時に投与した。
- 25 その結果、化合物 (1) および化合物 (5) を併用することによって、そ
 れぞれの単独投与よりも、サルプロストンによる 1 回排尿量の減少に対する

- 改善効果が増強された（第3図）。サルプロストンは、EP₁およびEP₃に対する選択的作動作用を有することが知られており、尿路疾患の発症には、EP₁およびEP₃が関与しているが、本実験からEP₁アンタゴニストおよびEP₃アンタゴニストの併用によって、尿路疾患の症状の改善作用が増強されることが示された。また、排尿回数増加に対する改善作用も増強された。

実施例4：酢酸惹起による過活動膀胱に対する抑制効果

- 動物をペントバルビタール麻酔下（50mg/kg, i.p.）で仰臥位に固定し、下腹部正中切開後、膀胱を露出した。次に、1%の酢酸生理食塩液0.5mLを膀胱内に注入し、創を閉じた。なお、無刺激群には、酢酸溶液の代わりに生理食塩液0.5mLを注入した。その2日後、被験薬を経口投与し、代謝ケージを用いて排尿重量の測定を行った。薬物投与の30分後から6時間の排尿回数および1回排尿量を評価項目とした。

被験薬には、実施例3と同じ化合物（1）および（5）を使用した。

- その結果、化合物（1）および化合物（5）を併用することによって、それぞれの単独投与よりも、酢酸惹起による1回排尿量の減少に対する改善効果が増強された（第4図）。また、排尿回数増加に対する改善作用も増強された。

20 製剤例1：

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に10mgの活性成分を含有する錠剤100万錠を得た。

- ・ 3-メチル-4-[6-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリル)スルホニル]アミノ]インダン-5-イルオキシメチル]桂皮酸ナトリウム塩 7.5kg
- ・ N-(3,4-ジフルオロフェニルスルホニル)-3-(2-(2-(ナ

- フタレン-2-イル) エトキシ) -4- (3-シアノフェノキシメチル) フェニル) プロパンアミドナトリウム塩 2.5 kg
- ・カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤) 2 kg
- ・ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) 1 kg
- 5 ・微結晶セルロース 87 kg

製剤例 2 :

以下の各成分を常法により混合した後、除塵フィルターでろ過し、5 ml ずつアンプルに充填し、オートクレーブで加熱滅菌して、1 アンプル中 20 mg の活性成分を含有するアンプル 100 万本を得た。

- 10 ・3-メチル-4- [6- [N-イソブチル-N- (4-メチル-2-チアゾリルスルホニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 桂皮酸ナトリウム塩 15 kg
- ・N- (3, 4-ジフルオロフェニルスルホニル) -3- (2- (2- (ナフタレン-2-イル) エトキシ) -4- (3-シアノフェノキシメチル) フェニル) プロパンアミドナトリウム塩 5 kg
- 15 ・マンニトール 2 kg
- ・蒸留水 5 kl

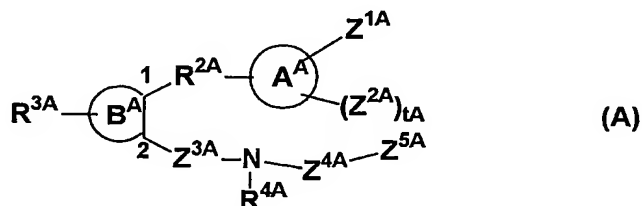
請求の範囲

1. EP₁アンタゴニストおよびEP₃アンタゴニストを組み合わせてなる
尿路疾患の予防および／または治療剤。
5
2. 尿路疾患が下部尿路障害である請求の範囲1に記載の尿路疾患の予防
および／または治療剤。
3. 尿路疾患が蓄尿障害である請求の範囲1に記載の尿路疾患の予防およ
び／または治療剤。
10
4. 蓄尿障害が過活動膀胱である請求の範囲3に記載の尿路疾患の予防お
よび／または治療剤。
5. 過活動膀胱が尿意切迫感、膀胱痛、または尿失禁である請求の範囲4
に記載の尿路疾患の予防および／または治療剤。
15
6. 過活動膀胱が頻尿である請求の範囲4に記載の尿路疾患の予防およ
び／または治療剤。
20
7. 尿失禁が切迫性尿失禁、腹圧性尿失禁、溢流性尿失禁、心因性尿失禁
または複合型尿失禁である請求の範囲5に記載の尿路疾患の予防および／ま
たは治療剤。
8. 蓄尿能改善剤である請求の範囲1に記載の尿路疾患の予防および／ま
たは治療剤。
25

9. 膀胱コンプライアンス改善剤である請求の範囲1に記載の尿路疾患の予防および／または治療剤。

5 10. 排尿筋過緊張改善剤である請求の範囲1に記載の尿路疾患の予防および／または治療剤。

11. EP₁アンタゴニストが、一般式(A)



10 (式中、 $\textcircled{\text{A}^A}$ および $\textcircled{\text{B}^A}$ は、それぞれ独立して、C5～15の炭素環、または1個または2個の酸素、硫黄または窒素原子を有する5～7員の複素環を表わし、

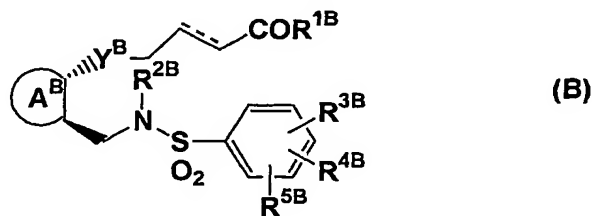
Z^{1A} は $-\text{COR}^{1A}$ 、 $-\text{C}1\sim4$ アルキレン $-\text{COR}^{1A}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COR}^{1A}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{COR}^{1A}$ 、 $-\text{O}-\text{C}1\sim3$ アルキレン $-\text{COR}^{1A}$ (各式中、

15 R^{1A} は、水酸基、C1～4アルコキシまたは式 $\text{NR}^{6A}\text{R}^{7A}$ (式中、 R^{6A} および R^{7A} は独立して水素原子またはC1～4アルキルを表わす。)で示される基を表わす。)で示される基、または $-\text{C}1\sim5$ アルキレン $-\text{OH}$ を表わし、 Z^{2A} は水素原子、C1～4アルキル、C1～4アルコキシ、ニトロ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、水酸基または式 COR^{1A}

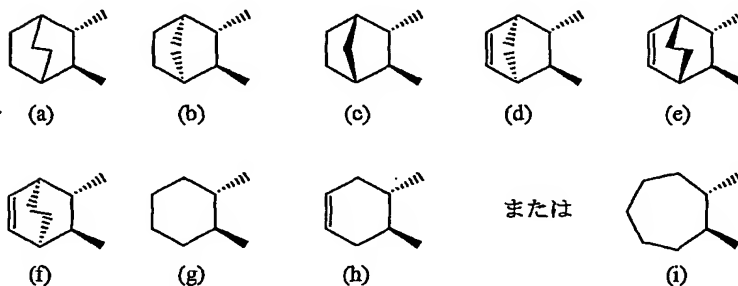
20 (式中、 R^{1A} は、前記と同じ意味を表わす。)で示される基を表わし、 Z^{3A} は単結合またはC1～4アルキレンを表わし、 Z^{4A} は SO_2 または CO を表わ

し、 Z^{5A} は(1)C 1～8アルキル、C 2～8アルケニル、C 2～8アルキニル、
 (2)フェニル、C 3～7シクロアルキル、1個または2個の酸素、硫黄または
 窒素原子を有する5～7員の複素環、(3)フェニルまたはC 3～7シクロアル
 キルで置換されたC 1～4アルキル、C 2～4アルケニルまたはC 2～4ア
 5 ルキニル (上記(2)および(3)中のフェニル、C 3～7シクロアルキル、1個ま
 たは2個の酸素、硫黄または窒素原子を有する5～7員の複素環は1～5個
 の R^{5A} 基 (複数の R^{5A} は独立して水素原子、C 1～6アルキル、C 1～6ア
 ルコキシ、C 1～6アルキルチオ、ニトロ、ハロゲン、トリフルオロメチル、
 トリフルオロメトキシまたは水酸基を表わす。) で置換されてもよい。) を
 10 表わし、 R^{2A} は $CONR^{8A}$ 、 $NR^{8A}CO$ 、 $CONR^{8A}-C 1\sim 4$ アルキレン、
 $C 1\sim 4$ アルキレン- $CONR^{8A}$ 、 $NR^{8A}CO-C 1\sim 4$ アルキレン、C 1
 ~ 4 アルキレン- $NR^{8A}CO$ 、C 1～3アルキレン- $CONR^{8A}-C 1\sim 3$
 アルキレン、C 1～3アルキレン- $NR^{8A}CO-C 1\sim 3$ アルキレン (各式
 中、 R^{8A} は、水素原子またはC 1～4アルキルを表わす。)、O、S、 NZ^{6A}
 15 A (式中、 Z^{6A} は、水素原子またはC 1～4アルキルを表わす。)、 $Z^{7A}-C$
 $1\sim 4$ アルキレン、C 1～4アルキレン- Z^{7A} 、C 1～3アルキレン- Z^{7A}
 $-C 1\sim 3$ アルキレン (式中、 Z^{7A} は、O、Sまたは NZ^{6A} (式中 Z^{6A} は前
 記と同じ意味を表わす。) を表わす。) で示される基、CO、CO-C 1～
 4アルキレン、C 1～4アルキレン-CO、C 1～3アルキレン-CO-C
 20 1～3アルキレン、C 2～4アルキレン、C 2～4アルケニレン、またはC
 2～4アルキニレンを表わし、
 R^{3A} は水素原子、C 1～6アルキル、C 1～6アルコキシ、C 1～6アルキ
 ルチオ、ニトロ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、
 水酸基またはヒドロキシメチルを表わし、 R^{4A} は(1)水素原子、(2)C 1～8ア
 25 ルキル、C 2～8アルケニル、C 2～8アルキニル、(3)1個または2個のC
 OOZ^{8A} 、 $CONZ^{9A}Z^{10A}$ 、 OZ^{8A} 基 (各基中、 Z^{8A} 、 Z^{9A} 、 Z^{10A} は独

- 立して、水素原子またはC 1～4アルキルを表わす。) 、C 1～4アルコキシ-C 1～4アルコキシからなる群から選ばれる基によって置換されたC 1～6アルキル、(4)C 3～7シクロアルキル、(5)フェニルまたはC 3～7シクロアルキルで置換されたC 1～4アルキル、C 2～4アルケニルまたはC 2～4アルキニル(上記(4)および(5)中のフェニル、C 3～7シクロアルキルは、1～5個の R^{5A} 基(R^{5A} は前記と同じ意味を表わす。)で置換されてもよい。)を表わし、 n^A および t^A はそれぞれ独立して、1～4の整数を表わす。ただし、(1) R^{2A} および Z^{3A} はそれぞれ (A^B) の1位および2位しか結合せず、(2) (A^A) がベンゼン環を表わし、かつ $(Z^{2A})_{tA}$ がCOR^{1A}を表わさない時、
- 10 Z^{1A} はベンゼン環の3または4位しか結合しないものとする。)で示される化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグ、一般式(B)



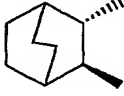



(式中、 (A^B) は、式

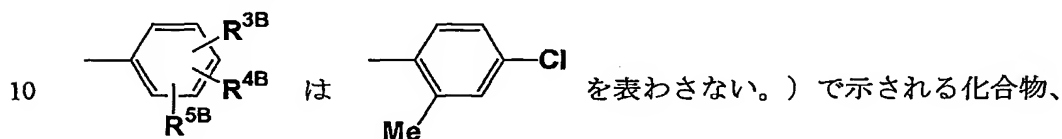


15

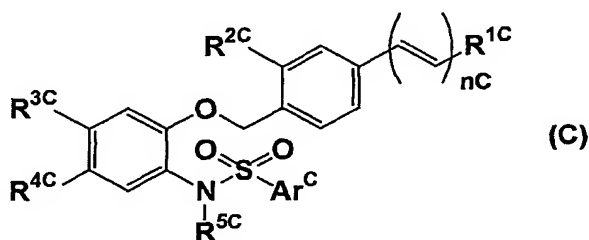
で示される基を表わし、 R^{1B} は水酸基、C 1～4のアルコキシ基または一般

式 $\text{NR}^{6\text{B}}\text{R}^{7\text{B}}$ （式中、 $\text{R}^{6\text{B}}$ および $\text{R}^{7\text{B}}$ は各々独立して、水素原子またはC 1～4のアルキル基を表わす。）で示される基を表わし、 $\text{R}^{2\text{B}}$ は水素原子またはC 1～4のアルキル基を表わし、 $\text{R}^{3\text{B}}$ および $\text{R}^{4\text{B}}$ はC 1～4のアルキル基、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基を表わし、 $\text{R}^{5\text{B}}$ は水素原子、C 1～4のアルキル基、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基を表わし、 Y^{B} はシス-ビニレンまたはトランス-ビニレンを表わし、記号  は、単結合または二重結合を表わす。ただし、 が式  を表わし、 $\text{R}^{1\text{B}}$

が水酸基またはC 1～4アルコキシ基を表わし、 $\text{R}^{2\text{B}}$ が水素原子を表わし、 Y^{B} がシス-ビニレンを表わし、記号  が単結合を表わすとき、



それらの塩、それらの溶媒和物、もしくはそれらのプロドラッグ、および一般式 (C)

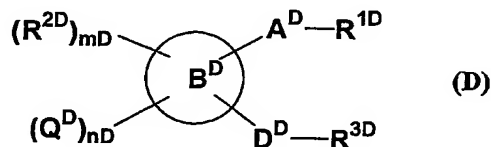


（式中、 $\text{R}^{1\text{C}}$ は COOH 、5-テトラゾリル、5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリル、 CH_2OH または5-オキソ-1, 2, 4-チアジアゾリルを表わし、 $\text{R}^{2\text{C}}$ は水素、メチル、メトキシまたはクロロを表わし、 $\text{R}^{3\text{C}}$ および $\text{R}^{4\text{C}}$ は、(1)メチルおよびメチル、(2)メチルおよびクロロ、(3)クロロおよびメチル、(4)トリフルオロメチルおよび水素の組み合わせを表わすか、または $\text{R}^{3\text{C}}$ および $\text{R}^{4\text{C}}$ が結合している炭素原子と一緒に、(5)シクロペンテン、

- (6)シクロヘキセンまたは(7)ベンゼン環を構成し、 R^{5c} はイソプロピル、イソブチル、2-メチル-2-プロペニル、シクロプロピルメチル、メチル、エチル、プロピル、2-プロペニルまたは2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルを表わし、 Ar^c はメチル基が置換していてもよいチアゾリル、ピリジルまたは5-メチル-2-フリルを表わし、 n^c は0または1を表わすが、 R^{1c} が5-テトラゾリル、5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリルまたは5-オキソ-1, 2, 4-チアジアゾリルである場合は、0を表わす。)で示された化合物、そのアルキルエステル、それらの塩、もしくはそれらのプロドラッグからなる群から選択される化合物である請求の範囲1に記載の尿路疾患の予防および/または治療剤。

12. 化合物が、4-[6-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]インダノ-5-イルオキシメチル]安息香酸、3-メチル-4-[6-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]インダノ-5-イルオキシメチル]桂皮酸である請求の範囲11に記載の尿路疾患の予防および/または治療剤。

13. EP_3 アンタゴニストが、一般式(D)



- (式中、 R^{1D} は $-COOH$ 、 $-COOR^{4D}$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CONR^{5D}SO_2R^{6D}$ 、 $-CONR^{7D}R^{8D}$ 、 $-CH_2NR^{5D}SO_2R^{6D}$ 、 $-CH_2NR^{9D}COR^{10D}$ 、 $-CH_2NR^{9D}CONR^{5D}SO_2R^{6D}$ 、 $-CH_2SO_2NR^{9D}COR^{10D}$ 、 $-CH_2OCONR^{5D}SO_2R^{6D}$ 、テトラゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-チオン、1, 2, 4-チ

- アジアゾールー5-オン、1, 3-チアゾリジン-2, 4-ジオン、または1, 2, 3, 5-オキサチアジアゾールー2-オンを表わし、
 R^{4D} はC1～6アルキルまたは-(C1～4アルキレン)- R^{11D} を表わし、
 R^{11D} は水酸基、C1～4アルコキシ、-COOH、C1～4アルコキシカル
 5 ボニル、または-CONR^{7D}R^{8D}を表わし、
 R^{5D} は水素原子またはC1～6アルキルを表わし、
 R^{6D} は、(i)C1～6アルキル、
 (ii)1～5個の R^{12D} 基で置換されているかあるいは無置換のC3～15の単
 環、二環あるいは三環の炭素環、または3～15員の単環、二環あるいは三
 10 環の複素環、
 (iii)1～5個の R^{12D} 基で置換されているかあるいは無置換のC3～15の単
 環、二環あるいは三環の炭素環、または3～15員の単環、二環あるいは三
 環の複素環によって置換されているC1～6アルキル、C2～6アルケニル
 またはC2～6アルキニルを表わし、
 15 R^{7D} および R^{8D} はそれぞれ独立して、(i)水素原子、
 (ii)C1～6アルキル、
 (iii)水酸基、
 (iv)-COR^{17D}、
 (v)1～5個の R^{12D} 基で置換されているかあるいは無置換のC3～15の単
 20 環、二環あるいは三環の炭素環、または3～15員の単環、二環あるいは三
 環の複素環、または
 (vi)1～5個の R^{12D} 基で置換されているかあるいは無置換のC3～15の単
 環、二環あるいは三環の炭素環、または3～15員の単環、二環あるいは三
 環の複素環によって置換されているC1～4アルキルを表わし、
 25 R^{9D} は水素原子またはC1～6アルキルを表わし、
 R^{10D} は、(i)水素原子、

- (ii) C 1 ～ 6 アルキル、
- (iii) 1 ～ 5 個の R^{12D} 基で置換されているかあるいは無置換の C 3 ～ 1 5 の単環、二環あるいは三環の炭素環、または 3 ～ 1 5 員の単環、二環あるいは三環の複素環、または
- 5 (iv) 1 ～ 5 個の R^{12D} 基で置換されているかあるいは無置換の C 3 ～ 1 5 の単環、二環あるいは三環の炭素環、または 3 ～ 1 5 員の単環、二環あるいは三環の複素環によって置換されている C 1 ～ 6 アルキル、C 2 ～ 6 アルケニルまたは C 2 ～ 6 アルキニルを表わし、
- R^{12D} は、(a) C 1 ～ 6 アルキル、(b) C 1 ～ 6 アルコキシ、(c) C 1 ～ 6 アルキルチオ、(d) ハロゲン原子、(e) CF_3 、(f) シアノ、(g) ニトロ、(h) 水酸基、(i) $-COOR^{13D}$ 、(j) $-NHCO R^{13D}$ 、(k) $-SO_2 R^{14D}$ 、(l) $-NR^{15D} R^{16D}$ 、
- 10 (m) C 1 ～ 4 アルキルあるいはオキソで置換されているかあるいは無置換の C 3 ～ 7 の単環炭素環、(n) C 1 ～ 4 アルキルあるいはオキソで置換されているかあるいは無置換の 3 ～ 7 員の単環複素環、または (o) 水酸基、 $-COOR^{13D}$ 、 $-NHCO R^{13D}$ 、 $-SO_2 R^{14D}$ 、あるいは $-NR^{15D} R^{16D}$ によって置換されている C 1 ～ 4 アルキルを表わし、
- 15 R^{13D} は水素原子、C 1 ～ 4 アルキル、フェニル、フェニル (C 1 ～ 4) アルキルを表わし、
- R^{14D} は C 1 ～ 4 アルキルを表わし、
- 20 R^{15D} および R^{16D} はそれぞれ独立して、水素原子、C 1 ～ 4 アルキル、フェニル、フェニル (C 1 ～ 4) アルキルを表わし、
- R^{17D} は C 1 ～ 4 アルキルまたはフェニルを表わし、
- A^D は、(i) 単結合、
- (ii) C 1 ～ 6 アルキレン、
- 25 (iii) C 2 ～ 6 アルケニレン、
- (iv) C 2 ～ 6 アルキニレン、

- (v) —O— (C 1 ～ 3 アルキレン) 、
 (vi) —S— (C 1 ～ 3 アルキレン) 、
 (vii) —NR^{20D}— (C 1 ～ 3 アルキレン) 、
 (viii) —CONR^{21D}— (C 1 ～ 3 アルキレン) 、
- 5 (ix) — (C 1 ～ 3 アルキレン) —O— (C 1 ～ 3 アルキレン) 、
 (x) — (C 1 ～ 3 アルキレン) —S— (C 1 ～ 3 アルキレン) 、
 (xi) — (C 1 ～ 3 アルキレン) —NR^{20D}— (C 1 ～ 3 アルキレン) 、
 (xii) — (C 1 ～ 3 アルキレン) —CONR^{21D}— (C 1 ～ 3 アルキレン) 、
 (xiii) —Cyc 1^D、
- 10 (xiv) — (C 1 ～ 4 アルキレン) —Cyc 1^D、または
 (xv) —Cyc 1^D— (C 1 ～ 4 アルキレン) を表わし、
 A^D中のアルキレン、アルケニレン、アルキニレンは以下(a)～(i)の置換基から
 選ばれる基 1 ～ 6 個によって置換されていてもよく：
- (a) C 1 ～ 6 アルキル、(b) C 1 ～ 6 アルコキシ、(c) ハロゲン原子、(d) CHF₂、
 15 (e) CF₃、(f) OCHF₂、(g) OCF₃、(h) 水酸基、(i) ヒドロキシ (C 1 ～ 4)
 アルキル、
- R^{20D}は水素原子、C 1 ～ 4 アルキル、—SO₂ (C 1 ～ 4) アルキル、また
 は C 2 ～ 5 アシルを表わし、
 R^{21D}は水素原子または C 1 ～ 4 アルキルを表わし、
- 20 Cyc 1^Dは C 1 ～ 6 アルキル、C 1 ～ 6 アルコキシ、C 1 ～ 6 アルキルチオ、
 C 2 ～ 6 アルケニル、C 2 ～ 6 アルキニル、ハロゲン原子、CHF₂、CF₃、
 ニトロおよびシアノから選ばれる基 1 ～ 4 個によって置換されているか、あ
 るいは無置換の C 3 ～ 7 の単環炭素環、または 3 ～ 7 員の単環複素環を表わ
 し、
- 25 B^D環は C 3 ～ 12 の単環あるいは二環の炭素環、または 3 ～ 12 員の単環あ
 るいは二環の複素環を表わし、

R^{2D} はC 1～6アルキル、C 1～6アルコキシ、C 1～6アルキルチオ、C 2～6アルケニル、C 2～6アルキニル、ハロゲン原子、 CHF_2 、 CF_3 、ニトロ、シアノ、フェニルまたはオキソを表わし、

m^D は0、1または2を表わし、

- 5 $-D-R^{3D}$ が $-A^D-R^{1D}$ に対して B^D 環にオルト位で結合する場合は、 n^D は1または2を表わし、

$-D-R^{3D}$ が $-A^D-R^{1D}$ に対して B^D 環にオルト位以外の位置で結合する場合は、 n^D は0、1または2を表わし、

- 10 Q^D は(1)(i) $-(C 1 \sim 4 \text{アルキレン}, C 2 \sim 4 \text{アルケニレンまたは} C 2 \sim 4 \text{アルキニレン}) - Cyc 2^D$ 、

(ii) $-(C 1 \sim 4 \text{アルキレン}) - Z^D - Cyc 3^D$ 、

(iii) $-NR^{24D}R^{25D}$ 、 $-S(O)_pR^{26D}$ 、シアノ、 $-NR^{23D}COR^{27D}$ 、 $-NR^{23D}SO_2R^{28D}$ 、および $-NR^{23D}CONR^{24D}R^{25D}$ から選ばれる基によって置換されているC 1～4アルキル、

- 15 (iv) C 1～4アルコキシ (C 1～4) アルコキシ、 $-NR^{23D}COR^{27D}$ 、 $-COR^{28D}$ 、 $-OSO_2R^{28D}$ 、 $-NR^{23D}SO_2R^{28D}$ 、および $-NR^{23D}CONR^{24D}R^{25D}$ から選ばれる基、

- (v) 1～5個の R^{30D} で置換されており、かつそのうち1個の R^{30D} は必ず環の1位以外の位置に置換しているC 3～7の単環炭素環、または3～6員の単環複素環、
20 環複素環、

(vi) 1～5個の R^{30D} で置換されているかあるいは無置換のC 8～15の単環、二環あるいは三環の炭素環、または7～15員の単環、二環あるいは三環の複素環、

(vii) $-T^D - Cyc 5^D$ 、

- 25 (viii) $-L^D - Cyc 6-1^D$ 、 $-L^D - (C 3 \sim 6 \text{シクロアルキル})$ 、 $-L^D - CH_2 - (C 3 \sim 6 \text{シクロアルキル})$ 、 $-L^D - (C 2 \sim 4 \text{アルキレン}) - Cyc$

6-2^D、および-L^D-(C1~4アルキレン)_{qD}-Cy c 6-3^Dから選ばれる基(基中、C3~6シクロアルキルは1~5個のR^{30D}によって置換されているかあるいは無置換である。)、

(2) (i)フェノキシ、

5 (ii)ベンジルオキシ、

(iii)ヒドロキシ(C1~4)アルキル、

(iv)C1~4アルコキシ(C1~4)アルキル、または

(v)-(C1~4アルキレン)-O-ベンジル、または

(3) (i)C2~6アルケニル、

10 (ii)C2~6アルキニル、

(iii)1~3個のハロゲン原子によって置換されているC1~6アルキル、

(iv)シアノ、

(v)ニトロ、

(vi)-NR^{33D}R^{34D}、

15 (vii)-CONR^{33D}R^{34D}、

(viii)-S(O)_{pD}-(C1~4)アルキニル、

(ix)-S(O)_{pD}-CHF₂、

(x)-S(O)_{pD}-NR^{33D}R^{34D}、

(xi)-O-(C3~6)アルキニル、

20 (xii)-O-CHF₂、または

(xiii)C3~7シクロアルキルを表わし、

R^{22D}は水素原子、C1~4アルキル、-SO₂-(C1~4)アルキルまたはC2~5アシルを表わし、

R^{23D}は水素原子、C1~4アルキル、フェニルまたはフェニル(C1~4)

25 アルキルを表わし、

R^{24D}およびR^{25D}はそれぞれ独立して、水素原子、C1~4アルキル、Cy

- $c4^D$ または(C1~4アルキレン) - $Cyc4^D$ を表わし、
 R^{26D} はC1~4アルキルまたは $Cyc4^D$ を表わし、
 R^{27D} は水素原子、C1~4アルキル、 $-OR^{29D}$ または $Cyc4^D$ を表わし、
 R^{28D} はC1~4アルキル、 $Cyc4^D$ または-(C1~4アルキレン) - $Cyc4^D$ を表わし、
5 $y c4^D$ を表わし、
 R^{29D} は水素原子、C1~4アルキル、 $Cyc4^D$ または(C1~4アルキレン) - $Cyc4^D$ を表わし、
 R^{30D} はC1~8アルキル、C1~8アルコキシ、C1~8アルキルチオ、ハロゲン原子、 CF_3 、 OCF_3 、 SCF_3 、 CHF_2 、 $OCHF_2$ 、 $SCHF_2$ 、
10 水酸基、シアノ、ニトロ、 $-NR^{31D}R^{32D}$ 、 $-CONR^{31D}R^{32D}$ 、ホルミル、C2~5アシル、ヒドロキシ(C1~4)アルキル、C1~4アルコキシ(C1~4)アルキル、C1~4アルキルチオ(C1~4)アルキル、-(C1~4アルキレン) - $CONR^{31D}R^{32D}$ 、 $-SO_2$ (C1~4)アルキル、 $-NR^{23D}CO-$ (C1~4)アルキル、 $-NR^{23D}SO_2-$ (C1~4)アルキル、ベンゾイル、オキソ、C3~7の単環炭素環、3~7員の単環複素環、-(C1~4アルキレン) - $NR^{31D}R^{32D}$ 、 $-M^D-$ (C3~7の単環炭素環)または $-M^D-$ (3~7員の単環複素環)を表わし、
15 R^{30D} 中のC3~7の単環炭素環および3~7員の単環複素環は、1~5個の以下の(a)~(l)に示す基によって置換されていてもよい：
20 (a)C1~6アルキル、(b)C2~6アルケニル、(c)C2~6アルキニル、(d)C1~6アルコキシ、(e)C1~6アルキルチオ、(f)ハロゲン原子、(g) CHF_2 、(h) CF_3 、(i)ニトロ、(j)シアノ、(k)水酸基、(l)アミノ；
 M^D は-O-、-S-、C1~4アルキレン、-O-(C1~4アルキレン)-、-S-(C1~4アルキレン)-、-(C1~4アルキレン)-O-、
25 または-(C1~4アルキレン) - S-を表わし、
 R^{31D} および R^{32D} はそれぞれ独立して、水素原子またはC1~4アルキルを

表わし、

Cyc 2^Dは1～5個のR^{30D}によって置換されているかあるいは無置換のC 3～15の単環、二環あるいは三環の炭素環、または3～15員の単環、二環あるいは三環の複素環を表わし、

- 5 Z^Dは-O-、-S(O)_{pD}-、-NR^{22D}-、-NR^{23D}CO-、-NR^{23D}SO₂-、-NR^{22D}-(C1～4アルキレン)-、-S(O)_{pD}-(C1～4アルキレン)-、-O-(C2～4アルキレン)-、-NR^{23D}CO-(C1～4アルキレン)、または-NR^{23D}SO₂-(C1～4アルキレン)を表わし、

- 10 p^Dは0、1または2を表わし、

Cyc 3^Dは1～5個のR^{30D}によって置換されているかあるいは無置換のC 3～15の単環、二環あるいは三環の炭素環、または3～15員の単環、二環あるいは三環の複素環を表わし、

- 15 Cyc 4^Dは1～5個のR^{30D}によって置換されているかあるいは無置換のC 3～12の単環あるいは二環の炭素環、または3～12員の単環あるいは二環の複素環を表わし、

T^Dは-O-、-NR^{22D}-、-O-(C1～4アルキレン)-、-S(O)_{pD}-(C1～4アルキレン)-、または-NR^{22D}-(C1～4アルキレン)-を表わし、

- 20 Cyc 5^Dは1～5個のR^{30D}によって置換されているかあるいは無置換の3～15員の単環、二環あるいは三環の複素環を表わし、

q^Dは0または1を表わし、

L^Dは-O-または-NR^{23D}-を表わし、

- 25 Cyc 6-1^Dは、必ず1個以上のR^{30D}で置換されているフェニルまたはベンジルを表わし、

Cyc 6-2^Dは、1～5個のR^{30D}によって置換されているかあるいは無置

換のC 3～6の単環炭素環を表わし、

Cyc 6-3^Dは、1～5個のR^{30D}によって置換されているかあるいは無置換のC 7～15の単環、二環または三環式炭素環を表わし、

R^{33D}およびR^{34D}はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～4アルキル、フェ
5 ニルまたはベンジルを表わすか、あるいは

NR^{33D}R^{34D}として1個の窒素原子、またはその他に窒素原子、酸素原子あ
るいは硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1個含有していてもよい3～6員
の単環複素環を表わし、

D^Dは、(1)炭素原子、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原
10 子1または2員からなる連結鎖であり、その鎖中に二重結合または三重結合
を含んでいてもよく、また連結鎖は1～4個のR^{40D}で置換されていてもよく、

(2)炭素原子、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子3～
6員からなる連結鎖であり、その鎖中に二重結合または三重結合を含んでい
てもよく、また連結鎖は1～12個のR^{40D}で置換されていてもよく、さらにR
15 ^{3D}が結合している同じ原子に置換しているR^{40D}は、R^{3D}の置換基であるR⁴
^{2D}と一緒にあって、-(CH₂)_{yD}- (基中、y^Dは1～4を表わす。)を形
成しても構わない、または

(3)炭素原子、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子7～
10員からなる連結鎖であり、その鎖中に二重結合または三重結合を含んで
20 いてもよく、また連結鎖は1～20個のR^{40D}で置換されていてもよく、さら
にR^{3D}が結合している同じ原子に置換しているR^{40D}は、R^{3D}の置換基であ
るR^{42D}と一緒にあって、-(CH₂)_{yD}-を形成してもよい、

R^{40D}は、(a)C 1～8アルキル、(b)C 2～8アルケニル、(c)C 2～8アルキ
ニル、(d)オキシ、(e)ハロゲン原子、(f)CF₃、(g)水酸基、(h)C 1～6アルコ
25 キシ、(i)C 2～6アルケニルオキシ、(j)C 2～6アルキニルオキシ、(k)OC
F₃、(l)-S(O)_{pD}-(C 1～6)アルキル、(m)-S(O)_{pD}-(C 2～

- 6) アルケニル、(n)-S(O)_{pD}-(C2~6) アルキニル、(o)C2~5 アシル、(p)Cyc9^D、(q)C1~4 アルコキシ (C1~4) アルコキシ、(r)ハロゲン原子、CF₃、OCF₃、水酸基、シアノ、C1~4 アルコキシ、-S(O)_{pD}-(C1~6) アルキル、Cyc9^D、およびC1~4 アルコキシ (C1~4) アルコキシから選ばれる基1または2個で置換されているC1~8 アルキル、C2~8 アルケニルまたはC2~8 アルキニルを表わすか、あるいは2個のR^{40D}はそれらが結合している連結鎖の原子と一緒にあって、C3~15 単環、二環あるいは三環の炭素環またはO、S、SO₂、およびNから選ばれるヘテロ原子を1または2個含有する3~15員の単環、二環あるいは三環の複素環を表わし、また該炭素環および複素環はC1~4 アルキル、C1~4 アルコキシ、C2~5 アシル、SO₂ (C1~4 アルキル)、フェニル、およびフェニル (C1~4) アルキルから選ばれる基1~3個で置換されていてもよい、
- 10 Cyc9^Dは1~5個のR^{41D}で置換されているかあるいは無置換のC3~6の単環炭素環、または3~6員の単環複素環を表わし、
- 15 R^{41D}はC1~4 アルキル、C1~4 アルコキシ、C1~4 アルキルチオ、C1~4 アルコキシ (C1~4) アルキル、ハロゲン原子、CF₃、OCF₃、SCF₃、水酸基、シアノ、ホルミル、C2~5 アシル、-SO₂-(C1~4) アルキル、-NR^{23D}CO-(C1~4) アルキル、ベンゾイルまたはオキソを表わし、
- 20 R^{3D}は、(1) C1~6 アルキル、または
- (2) 1~5個のR^{42D}で置換されているかあるいは無置換のC3~15の単環、二環あるいは三環の炭素環、または3~15員の単環、二環あるいは三環の複素環を表わし、
- 25 R^{42D}は、(a)C1~6 アルキル、(b)C1~6 アルコキシ、(c)C1~6 アルキルチオ、(d)ハロゲン原子、(e)シアノ、(f)CF₃、(g)CHF₂、(h)OCF₃、(i)

OCHF₂, (j)SCF₃, (k)-NR^{43D}R^{44D}, (l)-SO₂R^{45D}, (m)-NR^{46D}COR^{47D}, (n)水酸基、(o)オキソ、(p)C1～4アルコキシ (C1～4) アルキル、(q)Cyc10^D, (r)C1～6アルキレン-Cyc10^D, (s)-CO-Cyc10^D, (t)-W^D-Cyc10^D, (u)-(C1～6アルキレン)-W^D-Cyc10^D, (v)-W^D-(C1～6アルキレン)-Cyc10^D, または(w)-(C1～6アルキレン)-W^D-(C1～6アルキレン)-Cyc10^Dを表わし、

R^{43D}およびR^{44D}はそれぞれ独立して、水素原子またはC1～4アルキルを表わし、

10 R^{45D}はC1～4アルキルを表わし、

R^{46D}は水素原子またはC1～4アルキルを表わし、

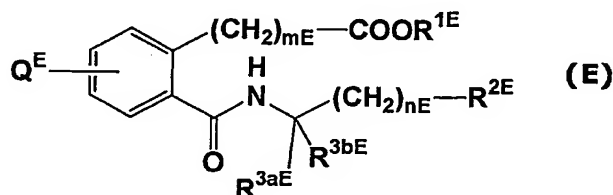
R^{47D}は水素原子またはC1～4アルキルを表わし、

Cyc10^Dは以下の(a)～(j)に示す置換基から選ばれる1～5個の基で置換されているか、あるいは無置換のC3～12の単環もしくは二環の炭素

15 環、または3～12員の単環もしくは二環の複素環を表わし：

(a)C1～4アルキル、(b)C2～5アシル、(c)C1～4アルコキシ、(d)ハロゲン原子、(e)水酸基、(f)ニトロ、(g)シアノ、(h)アミン、(i)CF₃、(j)OCF₃、W^Dは-O-、-S(O)_{pD}-または-NR^{48D}-を表わし、

R^{48D}は水素原子またはC1～4アルキルを表わす。)で示される化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ、および一般式 (E)



(式中、R^{1E}は水素原子またはC1～4アルキルを表わし、

R^{2E} は無置換あるいはC 1～4アルキルおよびハロゲン原子から選ばれる1～2個の基で置換されているフェニル、ナフチル、ベンゾフラニル、またはベンゾチエニルを表わし、

Q^E は(i) $-CH_2-O-Cyc 1^E$ 、(ii) $-CH_2-Cyc 2^E$ 、または(iii)

5 $-L-Cyc 3$ を表わし、

$Cyc 1^E$ は無置換かあるいは1～2個の R^{4E} で置換されているフェニルまたはピリジルを表わし、

$Cyc 2^E$ は無置換かあるいは1～2個の R^{4E} で置換されているインドリルを表わし、

10 $Cyc 3^E$ は1～2個の R^{4E} によって置換されているフェニルを表わし、

Lは $-O-$ または $-NH-$ を表わし、

R^{3a} と R^{3b} はそれぞれ独立して、水素原子またはC 1～4アルキルを表わすか、あるいは

R^{3aE} と R^{3bE} とそれらが結合する炭素原子と一緒にあってテトラヒドロ

15 $2H$ -ピランを表わし、

mE は2または3を表わし、

nE は0、1、または2を表わし、

R^{4E} はC 1～4アルキル、C 1～4アルキルチオ、ハロゲン原子、またはシアノを表わすか、あるいは $Cyc 3^E$ が2個の R^{4E} によって置換されているフ

20 エニルを表わす場合は、2つの R^{4E} 基がフェニルと一緒にあって環



を表わしてもよい。)で示される化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグからなる群から選択される請求の範囲1に記載の尿路疾患の予防および/または治療剤。

1 4. 化合物が、N- (3, 4-ジフルオロフェニルスルホニル) - 3-
(2- (2- (ナフタレン-2-イル) エトキシ) - 4- (3-シアノフェ
ノキシメチル) フェニル) プロパンアミド、3- [4- [(2, 5-ジメチ
ルフェノキシ) メチル] - 2- ({ [(1R) - 1- (3, 5-ジエチルフ
5 エニル) - 3-メチルブチル] アミノ } カルボニル) フェニル] プロパン酸、
3- (2- (((1R) - 3-メチル-1- (3, 5-ジメチルフェニル)
ブチル) カルバモイル) - 4- (2, 5-ジフルオロフェノキシメチル) フ
ェニル) プロパン酸、または3- (2- (((1R) - 1- (3, 5-ジ
メチルフェニル) - 3-メチルブチル) アミノ) カルボニル) - 4- (5-
10 フルオロ-2-メチルフェノキシメチル) フェニル) プロパン酸である請求
の範囲13に記載の尿路疾患の予防および/または治療剤。

1 5. 低用量のEP₁アンタゴニストおよび低用量のEP₃アンタゴニスト
を用いる請求の範囲1に記載の尿路疾患の予防および/または治療剤。

15

1 6. EP₁アンタゴニストとEP₃アンタゴニストが同一である化合物を
含有してなる尿路疾患の予防および/または治療剤。

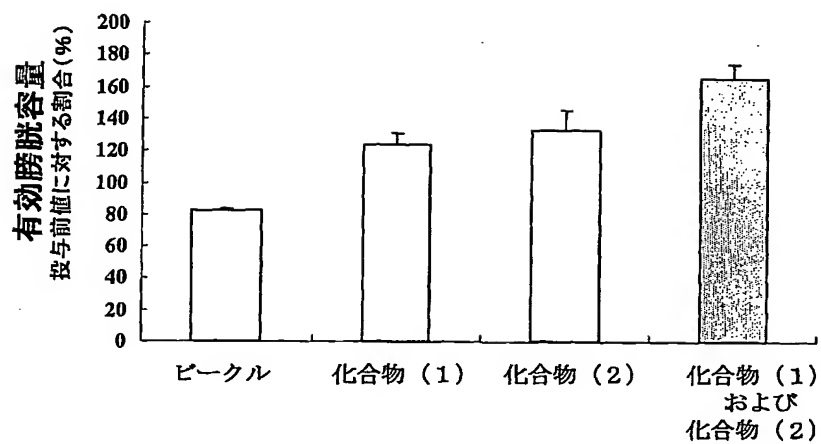
1 7. EP₁アンタゴニストおよびEP₃アンタゴニストを組み合わせる
20 る医薬の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする尿路疾患の予防およ
び/または治療方法。

1 8. EP₁アンタゴニストとEP₃アンタゴニストが同一である化合物の
有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする尿路疾患の予防および/また
25 は治療方法。

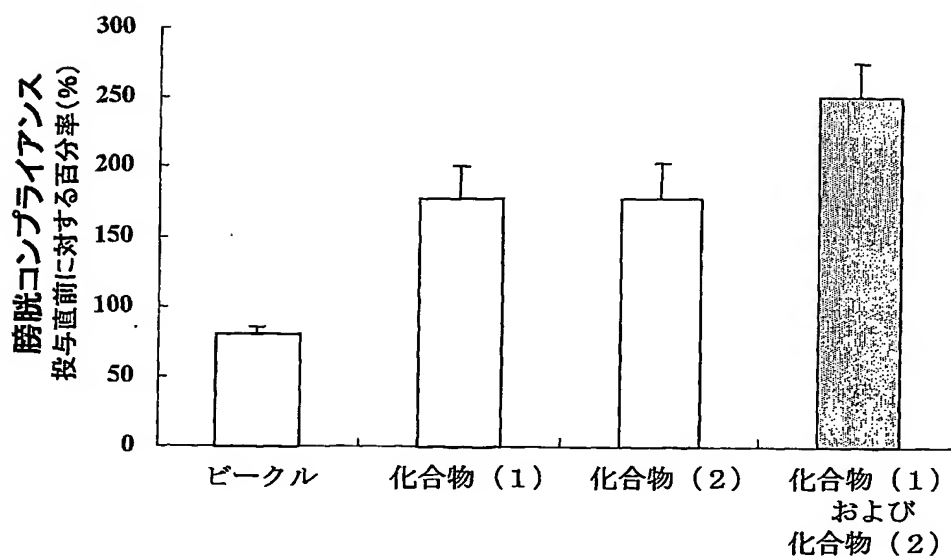
19. 尿路疾患の予防および／または治療剤を製造するためのEP₁アンタゴニストおよびEP₃アンタゴニストを組み合わせた使用。

20. 尿路疾患の予防および／または治療剤を製造するためのEP₁アンタゴニストとEP₃アンタゴニストが同一である化合物の使用。

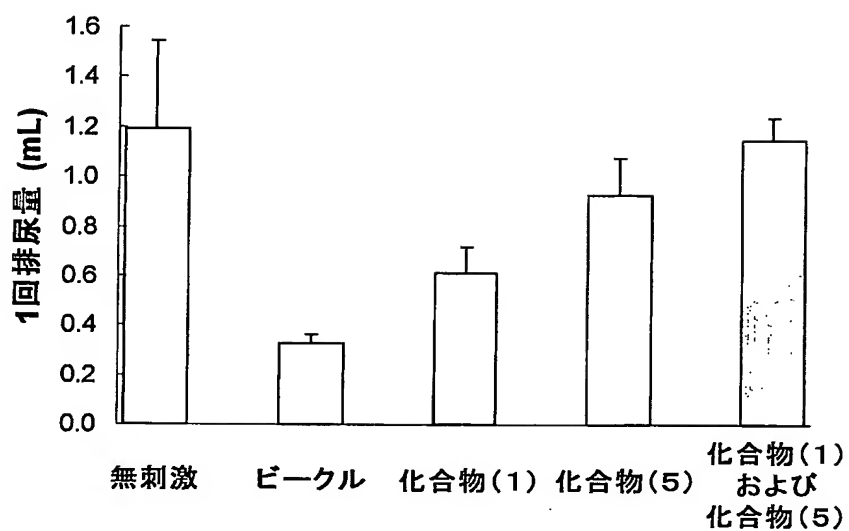
第 1 図



第 2 図



第 3 図



第 4 図

